

**Positronenemissions-
tomographie (PET) und
PET/CT bei
Mammakarzinom**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: D06-01J
Version: 1.0
Stand: 21.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Mammakarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01J

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	2
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	5
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
3.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	5
3.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	5
3.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	5
3.3.2 Tagesordnungspunkt 1: „Linked evidence“ Methode: Liefert sie valide Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen?.....	7
3.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien – Welches Instrument sollte verwendet werden?.....	16
3.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Darstellung der Ergebnisse bei einer Differenz der fehlenden Werte > 15 %	18
3.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	29
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CA	Karzinom
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-deoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Mamma-Ca	Mammakarzinom
MRT (MR)	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOPR	National Oncologic PET Registry
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
SGB	Sozialgesetzbuch
SLN	Sentinel-Lymphknoten

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.10.2012 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 28.09.2012 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.11.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.12.2012 im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.11.2012 seine Beratungen zu diesem Thema ruhend gestellt¹. Aus diesem Grund hat auch das IQWiG seine Auftragsbearbeitung zurückgestellt.

Aus Gründen der Transparenz wird die Anhörung in Form des vorliegenden Dokuments veröffentlicht.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses PET; PET/CT: Gestaltung der Beratungen zu den verbleibenden Indikationsbereichen der PET; PET/CT [online]. 22.11.2012 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1596/2012-11-22_Gestaltung-PET-Beratungen.pdf

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe 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.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	Buck, Andreas K. ²	nein	ja	ja	nein	ja	ja
	Hellwig, Dirk ²	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Kotzerke, Jörg ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Scheidhauer, Klemens ²	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Deutsche Krankenhaus- gesellschaft e. V.	Acikgöz, Özlem ²	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Neumeyer-Gromen, Angela ²	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rüther, Klaus ²	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole ²	ja	nein	nein	nein	nein	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Glodny, Susanne ³	nein	nein	nein	ja	nein	nein

² Version 12/2011

³ Version 03/2009

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter⁴ 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 Institution⁵, 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?

⁴ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁵ 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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, 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 pharmazeutischen 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 Einrichtung⁶, 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?

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Beckmann, Lars	IQWiG
Buck, Andreas K.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Glodny, Susanne	Universität Bielefeld
Janßen, Inger	IQWiG
Markes, Martina	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Rüther, Klaus	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Scheibler, Fülöp	IQWiG
Scheidhauer, Klemens	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

3.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	„Linked evidence“ Methode: Liefert sie valide Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen?
TOP 2	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien – Welches Instrument sollte verwendet werden?
TOP 3	Darstellung der Ergebnisse bei einer Differenz der fehlenden Werte > 15 %
TOP 4	Verschiedenes

3.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 11.12.2012, 11:00 bis ca. 13:00 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

3.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Wir müssen uns jetzt entscheiden, ob wir auf Herrn Kotzerke, der Verspätung hat, warten oder ob wir anfangen wollen. Angekündigt ist eine halbe Stunde.

Andreas K. Buck: Es wäre besser, zu starten.

Klemens Scheidhauer: Wir starten, weil uns sonst die Zeit wegläuft. Ich denke schon, dass wir starten können.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Wir werden dann kurz innehalten - auch für das Protokoll -, wenn Herr Kotzerke dazukommt. Dann starten wir, mehr oder weniger pünktlich.

Ich begrüße Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht „PET und PET/CT bei Mammakarzinom“. Es ist ja nicht der erste Bericht zu einer Indikation von PET, der hier erörtert werden muss. Insofern, glaube ich, sind einige Gepflogenheiten schon klar. Ich weiß nicht, ob Sie beide bei früheren Erörterungen schon dabei waren.

Andreas K. Buck: Ich bin zum ersten Mal da.

Klemens Scheidhauer: Ich war schon einmal dabei.

Moderator Jürgen Windeler: Dann sage ich jetzt das, was ich immer sage, und diejenigen, die es schon kennen, die wundern sich nicht zu sehr.

Die Erörterung wird aufgezeichnet, Wortprotokoll. Die Aufzeichnung wird ins Internet gestellt, also veröffentlicht. Sie sind darauf hingewiesen worden, dass Sie damit einverstanden sein müssen, wenn Sie hier teilnehmen wollen, bzw. dass Sie, wenn Sie nicht einverstanden sind, nicht teilnehmen können. Sie sind gekommen. Insofern gehe ich davon aus, dass Sie einverstanden sind. Wenn Sie jetzt noch überlegen sollten, könnten Sie leider nicht teilnehmen. Darauf muss ich ausdrücklich hinweisen.

In dem Zusammenhang auch, dass Sie vor jedem Wortbeitrag Ihren Namen nennen, damit der Protokollant und das Tonband das aufnehmen können.

Die Erörterung dient - grundsätzlich diese wie alle anderen auch - der Klärung von konkreten Fragen, die bei uns nach Durchsicht und Prüfung der schriftlichen Stellungnahmen offengeblieben sind. Ich sage das deshalb, weil es in Einzelfällen mal missverstanden wird. Es gibt ja auch andere Anhörungstermine, wo es im Wesentlichen darum geht, dass man das mündlich wiedergibt, was man auch schon mal schriftlich mitgeteilt hat. Das ist hier nicht erforderlich. Sie können also davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen sorgfältig gelesen, studiert haben, dass wir alles, was wir jetzt hier nicht thematisieren, meinen verstanden zu haben. Wir haben Ihnen deshalb eine Tagesordnung mit konkreten Diskussionspunkten, die wir als erörterungs- oder klärungsbedürftig angesehen haben, vorgelegt. Sie haben natürlich unter „Verschiedenes“ die Gelegenheit, noch andere Dinge anzusprechen, die nicht auf der Tagesordnung stehen. Ich frage Sie, ob es irgendwelche Vorbehalte gegenüber der Tagesordnung gibt, irgendwelche Anmerkungen. - Nicht. Gut.

Dann habe ich, glaube ich, alle Punkte, die hier zu nennen wären, abgearbeitet.

Noch einen Punkt: Im Anschluss gibt es einen Imbiss.

Gibt es irgendwelche Unklarheiten zum Ablauf? - Nicht. Dann können wir loslegen.

Ich rufe auf:

3.3.2 Tagesordnungspunkt 1: „Linked evidence“ Methode: Liefert sie valide Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen?

Fülöp Scheibler: Die DGN regt in ihrer Stellungnahme an, dass man die Erkenntnisse aus der verfügbaren Literatur nach dem Prinzip der Linked evidence zusammenführt. In den USA sowie anderen europäischen Gesundheitssystemen wie Italien sei man so aufgrund der verfügbaren Literatur zur Zulassung der FDG-PET, zum Beispiel bei der Diagnostik des Morbus Alzheimer, gekommen. Wir möchten Sie bitten, uns die entsprechenden Empfehlungen aus Italien und den USA zu nennen. Außerdem bitten wir Sie, zu erläutern, wie man mit einem Linked-evidence-Ansatz bei Alzheimerpatienten einen Nutzen finden konnte. Nach unserem Kenntnisstand gibt es nämlich bisher keine Belege dafür, dass eine früherkannte Alzheimerdemenz durch die vorhandenen Therapien positiv beeinflusst werden kann.

Andreas K. Buck: Ich möchte Folgendes anführen: Das Alzheimermodell ist ja nur ein Beispiel. Konkret auf das Mammakarzinom bezogen gibt es eine Practice-Guideline in den USA, die NCCN-Practice-Guideline, die dieselbe Evidenz zur Verfügung hat wie wir. Die können auch nur auf Literatur zurückgreifen. Und die sagen, dass das PET/CT-Mammakarzinom tatsächlich eine Indikation hat, nämlich in der Rezidivdiagnostik, und die dafür auch einen Evidenzgrad vergeben hat. Der ist nicht doll, aber mit IIB ist es eben klassifiziert worden. Und da sind ja viele Arbeiten, die natürlich nicht das Evidenzniveau haben, das wir gerne hätten, zusammengeführt worden, die diese Evidenz für PET bei Mammakarzinom beschrieben haben. Es ist eben eine Indikation, die wir aus der Praxis auch sehen, wo man eben doch Patienten hat, die von der Methode profitieren, wo man es gerne einsetzen würde, auch wenn wir eben keine randomisierten prospektiven Studien haben zu dem Thema, also noch nicht.

Fülöp Scheibler: Und diese italienische Guideline? Ich habe versucht, zu recherchieren, habe aber nichts gefunden aus Italien, was mit diesem Linked-evidence-Ansatz vorgeht.

Andreas K. Buck: Ich habe die Arbeit selber auch nicht. Es muss eine italienische Arbeit sein, also auf Italienisch geschrieben. Die würde mir, ehrlich gesagt, nicht viel weiterhelfen. Für mich ist in dem Kontext relevant die Practice-Guideline aus den USA. Dort ist ja PET bei Mammakarzinom erstattungsfähig. Die Amerikaner haben immerhin Evidence-Based-Medicine erfunden. Und die zahlen das PET bei diesen Fragestellungen. Das wollten wir einfach mit in die Diskussion eingeben.

Klaus Rüter: Als wir die Tagesordnung gesehen haben, waren wir eigentlich ganz froh, dass Sie diesen Tagesordnungspunkt aufgegriffen haben, weil wir das ja auch schon in anderen Zusammenhängen diskutiert haben. Wir halten das grundsätzlich bei diagnostischen

Methoden oder der Frage, welchen Nutzen diagnostische Methoden haben, für sehr wichtig, über dieses Phänomen oder diese Methodik der Linked evidence nachzudenken.

Es ist einfach so, insbesondere bei Erkrankungen, wo viel auf dem therapeutischen Sektor erforscht wird - das ist beim Mammakarzinom auf jeden Fall so -, wird der Fokus der gesamten Medizin und auch der Studien auf diesen therapeutischen Studien liegen. Insofern muss man diese beiden Dinge zusammenbringen. Wenn wir also jetzt eine Methode haben mit einer sehr hohen diagnostischen Genauigkeit oder auch prognostischen Genauigkeit, ist es für jegliche Art der Therapiefindung natürlich von großer Relevanz. Insofern wäre es aus unserer Sicht wünschenswert, wenn man die Studien zur Güte einer diagnostischen Methode auch ruhig isoliert betrachtet und dann eben schaut, was bringt uns das in einem speziellen Kontext, in einem therapeutischen Kontext. Da kann man sich die Studien ansehen, die derzeit in dem Zusammenhang mit dem Mammakarzinom laufen. Das zusammenzubringen, wäre sehr schön.

Natürlich ist klar, dass der Evidenzgrad nicht so hoch ist, wie wenn man das direkt untersuchen würde. Aber wir wissen ja alle, gerade im Zusammenhang mit PET, dass der Wunsch oder die Bereitschaft der Leute, solche Studien rein diagnostischer Art durchzuführen, einfach begrenzt ist vor dem Hintergrund, den ich gerade erwähnt habe.

Fülöp Scheibler: Grundsätzlich sehen wir das genauso. Wir denken, dass es prinzipiell mit diesem Ansatz der Linked evidence möglich wäre, auch Aussagen zum Nutzen zu generieren. Und eine wichtige Voraussetzung, so schreiben das auch die methodischen Arbeiten, die wenigen die es zur Linked evidence gibt, ist es eben, dass das Patientenkollektiv, das durch die Diagnostik zusätzlich oder überhaupt entdeckt wird, dann auch dem Kollektiv entspricht, für das man aus Therapiestudien bereits einen Nutzen nachweisen konnte. Und diese linkage gelingt halt in den wenigstens Fällen. Deswegen unsere Nachfrage. Ich kenne mittlerweile die PET-Literatur ganz gut. Berichte, Studien, in denen diese linkage wirklich gelungen wäre, die sind mir bisher wirklich nur in den wenigsten Fällen bekannt. Gerade beim Mammakarzinom kenne ich weder HTA-Berichte noch irgendwelche Publikationen, die das gemacht hätten. Deswegen wäre wirklich mein Interesse, dass, wenn es so etwas gibt, Sie mich darauf aufmerksam machen würden.

Klaus Rüter: Sie gehen ja davon aus, dass es Studien gibt, die das Linked-evidence-Modell tatsächlich beleuchten. Das wäre natürlich auch sehr schön. Ich denke, dass es das gibt. Ich glaube, Sie haben das auch schon einmal in einem Bericht oder sogar in mehreren Berichten zitiert. Frau Dippmann könnte das sehr gut sagen. Ich weiß jetzt leider nicht mehr, welcher das war. Das wurde zu Recht auch so gemacht. Aber man kann dieses Modell der Linked evidence natürlich auch noch ausweiten. Das ist ja durchaus möglich, dass man sich die Studien isoliert anschaut, das heißt, die Studien zur diagnostischen Güte anschaut und eben sich die Studien zu therapeutischen Interventionen anschaut. Dann kann man das ja zusammenbringen. Ein einfaches Beispiel: Sie haben eine bestimmte, sehr invasive Methode zur Behandlung des Mammakarzinoms, was Sie eben nur machen, wenn Sie keine

Fernmetastasen haben im Gehirn oder in der Leber. Das ist der therapeutische Ansatz. Und Sie wissen dann aus einer anderen Studie, dass Sie mit einem MR fast alle Lebermetastasen, alle Hirnmetastasen finden, aber mit der PET auch noch Knochenmetastasen finden können, und eine Knochenmetastase dazu führen würde, dass man diese invasive Therapie, um die es in der anderen Studie ging, eben nicht machen würde. Und das muss man zusammenbringen, selber zusammenbringen. Es wäre natürlich sehr hilfreich, wenn uns das IQWiG dabei helfen würde, dass wir diese Studien zusammenbringen können.

Ich möchte noch auf einen aus meiner Sicht wichtigen Punkt zu sprechen kommen, den auch die DGN in ihrer Stellungnahme aufgebracht hat, dass man aus diesem Grunde auch die diagnostischen Studien ruhig auch insofern angucken sollte, dass man die isolierten Vergleichstechnologien, also insbesondere MRT und CT, sich auch anguckt, wie die diagnostische Genauigkeit ist, und nicht nur im Vergleich zu PET bzw. PET/CT. Wenn man diese Dinge tun würde und eben den Blick auf die therapeutischen Studien werfen würde und die beiden Dinge zusammenbringen würde, das wäre für den G-BA in seiner Entscheidungsfindung sicherlich sehr hilfreich.

Fülöp Scheibler: Wir sind uns aber einig, dass die Voraussetzung für diese Linked evidence ja sein muss, dass ich durch die PET mehr oder zusätzliche Fälle detektiere als mit der konventionellen Diagnostik. Also ich brauche auf jeden Fall diesen Vergleich der diagnostischen Güte PET versus MRT beispielsweise. Wenn der Vergleich darauf hinausläuft, dass ich genau die gleichen Fälle finde wie mit der MRT, dann kann ich, ohne die Therapiestudien zu identifizieren, sagen, dann kann die PET ja nicht mehr bringen, wenn sie die gleichen Fälle identifiziert wie die konventionelle Diagnostik. Dann sind wir uns wahrscheinlich auch einig darüber, dass, wenn wir uns zunächst einmal nur isoliert die diagnostische Güte ansehen und da feststellen, wir finden keine Evidenz für eine verbesserte diagnostische Güte, wir uns dann den zweiten Schritt, nämlich die Therapiestudien, nicht mehr anzusehen brauchen.

Klaus Rütther: Da haben Sie vollkommen recht.

Fülöp Scheibler: Gut, dann sind wir uns ja in dem Punkt einig.

Der nächste Punkt, den Sie angesprochen haben, war die Frage der indirekten Vergleiche. Den hatten wir ja schon mehrfach diskutiert. Ich weiß nicht, ob Sie da im Bilde sind. Es gibt andere Agenturen, systematische Übersichtsarbeiten, die betrachten sämtliche Studien, die irgendwo die diagnostische Güte der PET untersucht haben, und sämtliche Studien, die die diagnostische Güte jedweder Vergleichsdiagnostik untersucht haben, und vergleichen dann die Ergebnisse indirekt. Wir sagen - da sind wir nicht alleine, sondern das sehen auch die Methodiker im internationalen Bereich so -, dass man gerade bei Diagnosestudien solche indirekten Vergleiche tendenziell eher meiden sollte, weil einfach die Patientenkollektive, auf denen diese indirekten Vergleiche basieren, sehr unterschiedlich sind. Die Studien sind

meistens klein und mit hohem Verzerrungspotential behaftet. Und wenn man die dann auch noch indirekt miteinander vergleicht, dann kann man diesem Vergleich nicht mehr trauen.

Und wenn Sie jetzt einen dreischrittigen Ansatz wählen würden, also indirekte Vergleiche zur diagnostischen Güte, und dann noch Linked evidence mit vorhandenen Therapiealternativen, da könnten wir dann nicht mehr mitgehen, weil wir dann sagen würden, das ist schon in einem Bereich der explorativen Untersuchung, die aber für tatsächliche Versorgungsentscheidungen ein bisschen zu vage, zu explorativ ist.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde gerne zwei Punkte aufgreifen. Das eine ist: Ich glaube, wir sollten uns noch einmal darauf verständigen, dass, wenn wir hier von einer „Linked evidence“ Methode sprechen, damit schon eine Methode gemeint ist, und zwar eine Methode, die nicht ganz triviale Qualitätsanforderungen an eine Linked-evidence-Kette stellt. Wir hatten, glaube ich, letztes Jahr auf dem Herbstsymposium des IQWiG einen Vortrag von Herrn Schönemann, der aus der GRADE-Perspektive Linked evidence dargestellt hat. und der dargestellt hat, es gibt eben Qualitätsanforderungen, die Sie an diese Kettenglieder in dieser Kette und auch an deren Verknüpfung anlegen. Und das ist nicht trivial, nicht einfach zu erfüllen, aber, um das noch einmal zu sagen, „Linked evidence“ Methode erfordert diese stabile Kette. Wir reden also nicht über irgendeine Verbindung von irgendwelchen Informationen, um das einmal sehr tief zu stapeln.

Der zweite Punkt, weil ich das auch in anderen Erörterungen zum gleichen Thema deutlich gemacht habe, ist: Leitlinien sind etwas grundsätzlich anderes als das, was das IQWiG macht. Wenn man, was Sie gerade beschrieben haben, was es in anderen Bereichen auch gibt, nämlich die Evidenzbewertung von Leitlinien, zu der Überzeugung kommt, die Evidenz ist mau, aber wir als Leitlinienautoren haben die Aufgabe und die Verpflichtung förmlich, daraus etwas praktisch Empfehlendes zu machen, dann haben wir diese zweite Aufgabe explizit nicht, sondern wir haben die Aufgabe, zu sagen, die Evidenz ist mau. Das ist nicht immer schön, aber ist so. Unsere Formulierung für „die Evidenz ist mau“ heißt, der Nutzen ist nicht belegt. Insofern ist mir noch einmal wichtig zu sagen: Leitlinien, so wie Sie gerade beschrieben haben - das haben wir in anderen Indikationen auch gehabt -, und das, was wir hier tun, muss sich gar nicht widersprechen in der Bewertung der Evidenz. Und Leitlinienautoren haben dann eine ergänzende zusätzliche Aufgabe. Die haben wir gar nicht und wenn überhaupt - eigentlich auch nicht so richtig - hat sie der G-BA. Insofern möchte ich schon deutlich machen, dass Leitlinien zu anderen Äußerungen kommen dürfen auf der gleichen Evidenz, aber mir schon wichtig ist, die Evidenz ist die gleiche.

Klaus Rüter: Das bringt mich dazu, auch einen anderen Zusammenhang darzustellen oder aufzubringen, und zwar den der besten verfügbaren Evidenz und der Linked evidence. Sie haben ja vollkommen recht, wenn Sie den Unterschied zwischen Leitlinien und einem IQWiG-Bericht machen. Das sehen wir auch so. Wenn ich mich jetzt aber in die Leitlinienautoren reindenke, dann ist es ja so, dass die auf die publizierte Evidenz schauen und möglicherweise nicht so viel finden und dann aber dazu kommen, dass sie eben ihre

eigenen Erfahrungen einbringen, was diagnostische Instrumente angeht. Da kann es tatsächlich sein, dass für den G-BA es sogar wesentlich relevanter sein könnte, statt auf die Leitlinien zu gucken, wo eben so ein bisschen Level-5-Evidenz auch reinkommt, als wenn sie jetzt das leisten könnten, dass sie tatsächlich auf die diagnostischen Modalitäten genau gucken, die es bei dieser Krankheitsentität gibt. Ich kenne mich jetzt in diesem speziellen Fall nicht so gut aus, aber ich denke mal, dass MRT und CT alleine sind und eben die PET als darüber hinaus gehendes Diagnostikum. Wenn Sie dann genau schauen würden auch vielleicht nach Meta-Analysen schauen würden, was die diagnostische Genauigkeit von MRT und CT angehen würden und Sie würden jetzt zum Beispiel - ich sage jetzt eine ganz willkürliche Zahl - bei der Identifikation von Knochenmetastasen immer auf eine Sensitivität und Spezifität von 50 % kommen beim MRT und Sie würden dann einzelne Studien haben, wo Sie immerhin eine konsistente Sensitivität und Spezifität von über 80 % haben, dann wäre das für den G-BA eine wichtige Information, wenn wir dann noch wissen, dass eben diese Information, Knochenmetastasen sind wichtig, für die therapeutische Entscheidung relevant sein können, und wenn wir wissen, dass man die eigentliche Galliumszintigraphie für die Detektion von Knochenmetastasen ja nicht mehr so gerne macht aus den verschiedenen Gründen - das wissen Sie besser als wir -. Insofern wäre uns das natürlich sehr lieb, wenn Sie das auch darstellen könnten. Dann könnten wir uns diese Puzzleteilchen zusammensetzen und könnten dann aus der besten verfügbaren Evidenz Schlüsse ziehen.

Moderator Jürgen Windeler: Im Grundsatz und in dem Wunsch des G-BA haben wir kein ernstes Problem. Dass wir das jetzt nicht in allen Dingen genauso umsetzen, wie Sie es gerade als Wunsch formuliert haben, hat etwas mit unseren Bewertungen zu tun.

Mir wäre allerdings bei diesen Wunsch wichtig zu sagen, irgendwo - das betrifft Linked evidence und jede anderen Methode, jede andere Information im Sinne von bestverfügbar auch - gibt es in dieser bestverfügbaren Evidenz eine Grenze nach unten. Irgendwo muss man sich mal darauf verständigen: Das gucken wir nun nicht mehr an. Dieses Verständnis darüber, was man sich nicht mehr angucken sollte, das wäre, glaube ich, auch als Hinweis in Stellungnahmen oder als Hinweis in Diskussionen unter Umständen als Ausarbeitung, als Orientierung ganz hilfreich: Denn ich glaube, dass die Botschaft - so haben Sie sich jetzt nicht geäußert - öfters heißt, ihr müsst alles angucken. Das ist etwas, womit man nichts anfangen kann und wo wir auch sagen würden: Okay, dann müssen wir eben unsere eigenen Maßstäbe, die wir auch international gut abgedeckt sehen, ansetzen und können dann nicht Voten oder Wünsche des G-BA oder einzelner Träger näherkommen. Es muss also schon deutlich werden, was Mindestqualitätskriterien, Mindestaussagefähigkeitskriterien sind, wo man sagen muss: Die müssen erfüllt sein, und was das nicht erfüllt, muss man sich auch nicht mehr angucken.

Klaus Rüter: Darauf möchte ich direkt antworten. So ein bisschen steckt das ja auch in der DGN-Stellungnahme drin, zum Beispiel, wenn Sie sich die Meta-Analysen anschauen und dann Ihre Kriterien da anlegen, welche Studien Sie eigentlich für ausreichend wertvoll erachten, dass Sie überhaupt das Ergebnis der Meta-Analyse angucken. Das ist etwas, was uns

eigentlich regelmäßig stört oder nachdenklich macht, zum Beispiel das Element der Vergleichstechnologie. Wenn Sie die natürlich alle rausnehmen und dann die Aussage der Meta-Analyse auch nicht praktisch darstellen, dann haben wir natürlich den Eindruck, dass wir die für uns wichtigen Informationen nicht bekommen. Ich würde tatsächlich appellieren, dass Sie, wenn es eine solche an sich methodisch sehr gute Meta-Analyse gibt, die aber Studien einbezogen hat, die möglicherweise Ihre Kriterien nicht ganz erfüllen, dann das Ergebnis der Meta-Analyse schon uns mitteilen und darstellen und dann darauf hinweisen, dass Sie aber diese Schlüsse sehr kritisch sehen, weil eben die Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllt werden.

Fülöp Scheibler: Aber genau das tun wir. Es gibt im Diskussionsteil einen Abschnitt, der heißt: Vergleich mit den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Literatur. Wir haben ja eine systematische Suche nach HTA-Berichten, systematischen Übersichten, Meta-Analysen durchgeführt. Die Meta-Analysen, systematischen Übersichten, die den Mindestkriterien für eine systematische Übersicht entsprechen - das heißt, das muss eine systematische Suche in mehreren Datenbanken erfolgt sein; es müssen Qualitätskriterien für die eingeschlossenen Primärstudien prospektiv genannt und angewandt worden sein -, würden wir tatsächlich einschließen und auch darstellen. Wir kontrastieren unser Ergebnis mit dem Ergebnis dieser Meta-Analysen, systematischen Übersichten, HTA-Berichte. In dem vorliegenden Bericht ist das zum Beispiel auf Seite 154. Dort finden Sie so eine Tabelle, wo wir genau das tun. Natürlich treten in manchen Fällen Unterschiede zutage. Und die liegen dann genau daran, dass zum Beispiel diese Meta-Analysen Studien einschließen, die läSIONsbasierte Auswertungen machen oder die retrospektive Studien berücksichtigen oder andere Einschlusskriterien haben als unser Bericht. Aber das ist sozusagen das tägliche Brot des systematischen Reviewers, dass er feststellt: Mein systematischer Review kommt zu einem anderen Ergebnis als der meiner Kollegen. Und woran liegt es? - Und wir begründen dann in der Diskussion auch, woran es liegen könnte. Dann stellen wir fest, dass andere Arbeiten beispielsweise mit läSIONsbasierten Angaben tendenziell die diagnostische Güte überschätzen und deswegen zu anderen Ergebnissen kommen als wir.

Andreas K. Buck: Diese S3-Leitlinie oder dieses Korrelat NCCN-Practice-Guideline, die ist nicht mit drin. Und das ist immerhin die Arbeitsanweisung für den amerikanischen Onkologen. Und danach richten die sich. Wir nutzen das Verfahren ja in der täglichen Routine. Nachdem wir meistens das PET in der Hybridtechnik einsetzen, sehe ich ja immer ... Das CT machen wir auch mit Kontrastmittel. Das heißt, ich habe dasselbe CT, das der Radiologe auch hat. Ich habe aber zusätzlich das PET-Bild und das Hybridbild. Und ich erlebe das in der täglichen Routine - wir machen bis zu 20 Untersuchungen in Würzburg - bei jedem Patient, dass ich eine deutliche Mehrinformation habe. Ich mache mit PET/CT ein molekulares CT. Das heißt, ich habe die Standardinformation, die jeder Patient bekommt, wofür es auch keine große Evidenz gibt, aber was eben anerkannt wird, was auch erstattet wird, nämlich das CT. Und ich sehe eben mit dem PET, mit PET/CT eine ganz andere Information. Das ist praktisch bei jedem Patient für mich evident. Aber Sie haben natürlich

recht: Beim Mammakarzinom explizit hat man sich das wissenschaftlich nicht so gut angeguckt wie bei anderen Tumoren. Beim Lungenkarzinom ist es ja, denke ich, sehr gut gezeigt. Aus meiner praktischen Erfahrung würde ich einschätzen, dass es beim Mammakarzinom genauso gut funktioniert.

Ich habe selbst in Ulm und München eine Studie gemacht, die ich demnächst veröffentlichen werde, die zumindest prospektiv ist, aber nicht randomisiert, also Ihren Kriterien auch nicht gerecht wird. Ich habe sie eben 2004 begonnen. Da war das noch nicht so gefordert. Aber die Studie zeigt genau das bei 140 Patientinnen, was wir beim Lungenkarzinom gesehen haben, dass die Empfindlichkeit, Spezifität deutlich besser ist. PCT ist das überlegene Verfahren und ist auch äußerst prospektiv. Wir können wirklich prädiktiv vorhersagen, wie das Schicksal der Patientin ist, gerade in der Rezidivsituation. Wenn das PET/CT unauffällig ist, dann spielt es keine Rolle, was das MR zeigt, was der Tumormarker anzeigt. Die Patientinnen leben nach fünf Jahre noch. Beim positiven PET/CT-Befund hingegen, bei einem Beweis von Metastasen, sind 80 % dieser Frauen verstorben. Das ist eine Eigenschaft in der Bildgebung, die Sie bei einem anderen Verfahren nicht finden. Es ist eine Ganzkörperuntersuchung, die ganz klar überlegen ist. Ich habe in meiner beruflichen Praxis bisher 15.000 PET/CT-Untersuchungen gemacht. Und ich bin der vollen Überzeugung, dass, wo wir eine gute Evidenz haben beim Lungenkarzinom, es durchaus auf das Mammakarzinom übertragbar ist.

Wir haben auch selber für eine gewisse Evidenz gesorgt. Wir haben nämlich selber sehr gut gezeigt, dass es bei der Primärdiagnostik überhaupt kein sinnvolles Verfahren ist, weil die Frauen so selten Metastasen haben, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ich gar Falschbefunde habe, sehr viel höher ist, als dass ich wirklich etwas nachweise. Wir haben selber publiziert, dass wir das PET eben nicht einsetzen können für das Lymphknotenstaging, weil wir eben die Mikrometastasen nicht sehen. Das sind nur typische Arbeiten, wo wir sagen, Primärdiagnostik bei den frühen Formen hat das Verfahren keinen Stellenwert. Das sagen wir selber. Wir kämpfen jetzt für diese Indikation in der Rezidivsituation Strahlentherapieplanung, da fehlt, wie gesagt, die Evidenz, die Sie fordern. Aber dennoch bin ich überzeugt, es ist das beste Verfahren. Die Patienten kommen täglich zu mir in die Klinik hinein. Und ich habe schon für mich die Verpflichtung, diesen Patienten die bestverfügbare Diagnostik angedeihen zu lassen. Deswegen bekommt das bei mir auch jeder, auch wenn es ein AOK-Patient ist und es eben nicht erstattet wird. Dann mache ich das eben auf Abteilungskosten.

Fülöp Scheibler: Das waren jetzt mehrere Punkte. Ich gehe erst mal zurück auf die NCCN-Guideline. Sie haben recht, und wir danken für den Hinweis, die ist derzeit noch nicht adäquat berücksichtigt. Das Problem bei den NCCN-Guidelines ist, dass Sie in der Regel nur das Ergebnis der Empfehlung bekommen. Wir fordern für eine systematische Übersicht, damit wir sie als systematische Übersicht einschließen können, die Darstellung der Ergebnisse und der Qualitätsbewertung jeder einzelnen eingeflossenen Studie. Das würden wir auch für Guidelines fordern, wenn wir sie als systematische Übersicht berücksichtigen würden. Wir werden das prüfen bei NCCN, ob wir das machen können. Wenn nicht, dann berücksichtigen wir die Ergebnisse von Leitlinien, sowohl nationalen als auch internationalen Leitlinien, auch

im Diskussionsabschnitt, wo wir auch versuchen, abzugleichen. Von daher, zu dem ersten Punkt: Das wird auf jeden Fall im Rahmen des Abschlussberichts noch einmal berücksichtigt.

Der zweite Punkt, der für mich sehr interessant ist, ist Ihre eigene Studie. Da wäre die Frage, wann sie publiziert ist bzw. ob es möglich wäre, die Daten schon vor der Publikation zu bekommen.

Andreas K. Buck: Kann ich Ihnen sehr gerne geben. Was wir auch gut zeigen können, ist auch die Limitationen des Verfahrens, dass wir kleine Lungenmetastasen nur im CT sehen, im PET gar nicht erkennen können, weil einfach die Herde sehr klein sind. Wir haben Partialvolumeneffekte evtl. durch die gute Oxygenierung. Diese kleinen Tumore nehmen die sehr wenig auf. Ich sehe es nicht, aber ich kann es im CT ganz klar erkennen. Deswegen sind es ganz wichtige Informationen. Die kann ich Ihnen sehr gerne zuschicken.

Fülöp Scheibler: Noch eine Rückfrage zur Rezidivsituation: Was ist der erwartete Nutzen? Sie können mit der PET/CT ein Rezidiv früher erkennen als mit der konventionellen Diagnostik. Das heißt, Sie würden mit der Zweitlinientherapie früher anfangen?

Andreas K. Buck: Man kann auch lokale Verfahren überlegen. Das Entscheidende ist ja nicht, dass wir zeigen, ob jemand fünf oder 100 Tumore und Metastasen hat, sondern entscheidend ist zu wissen, ist es eine lokalisierte Erkrankung, ist es nur ein Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen, oder sind fünf oder 100 Metastasen da, weil ich dann eben schon die Entscheidung treffen kann, setze ich jetzt ein lokalaggressives Verfahren ein oder mache ich eine systemische Behandlung. Wir haben durchaus noch Patienten, wo wir in mehrfachen PET-Untersuchungen zeigen konnten, es ist nur eine solitäre Knochenmetastase da, wo alle sagen, das ist eine palliative Situation, es ist eine hemmatogene Metastase, während wir durch eine gezielte Strahlentherapie die Patienten in eine Vollremission bringen. Das ist aber natürlich nicht mit Evidenz belegt. Es gibt diese Studien nicht, die wirklich zeigen, ein Patient lebt länger, wenn ich früher eine Therapie einsetze. Das ist nicht da. Ich bin, weil ich ein wissenschaftliches Institut leite, dafür, diese Studie durchzuführen, dass wir herausfinden, was die Methode kann.

Klemens Scheidhauer: Ich möchte erwidern und Ihnen bestätigen, was Sie sagen, dass wir nicht ganz unten anfangen dürfen. Beim Durcharbeiten des Berichtes haben wir es ja auch gesehen - Herr Buck hat es gerade erwähnt -, dass wir die Primärdiagnostik heute gar nicht mehr in Betracht ziehen und auch eigene Arbeiten aus den 90er-Jahren dabei sind, die gar nicht so schlecht bewertet sind, aber die wir heute gar nicht mehr so machen.

Herr Buck hat schon einiges gesagt, was ich auch sagen wollte. Das eine ist, was zum Teil auch im Bericht steht. Der nächste Punkt wäre ja die Lymphknotendiagnostik, die einfach durch Entwicklungen in den letzten Jahren - SLN-Diagnostik; die Bedeutung ist eine andere Frage, die jetzt wieder aktuell aufkommt ... Sowohl in der Praxis als auch im nichtuniversitären Haus als auch in der onkologischen High-Tech-Medizin, wie wir beide

vertreten an der Universitätsklinik, kommen wir ohne das PET nicht mehr aus von der klinischen Seite. Das sind genau die Fragen, die Herr Buck eben erwähnt hat.

Die Schwierigkeit - wir haben es neulich ja in Berlin diskutiert -, wie man eine solche Studie, die Sie sich wünschen, in der Praxis durchsetzen kann. Ich kann heute keinen, selbst wenn der Gynäkologe noch so offen ist und sagt, er will ich PET/CT, ich kann das ja nicht verbinden. Ich finde es sehr eindrucksvoll, wie Sie alle Arbeiten sehr genau durchgearbeitet haben. Ich lerne bei jedem Lesen sehr viel für die neuen Studien. Aber zum Beispiel so eine Studie verblindet das CT und PET und das Ergebnis, nichts mitzuteilen. Diese Studie, befürchte ich, werden wir aus ethischen Gründen schon nie haben können.

Deshalb noch einmal zurück zu dem Punkt, dass man eben doch über Linked evidence oder eben dem Lernen aus anderen vergleichbaren Entitäten doch eine nicht nur Dafürstimmung, aber eine aus den Erfahrungen niedriggradige Evidenz hat, aber doch eben da ist.

Fülöp Scheibler: Eine ganz kurze Rückfrage zu dem Lymphknotenstaging. Ich bin mir nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Haben Sie gerade ähnlich wie Herr Buck gesagt, dass das Lymphknotenstaging beim Mammakarzinom mit der PET/CT mittlerweile nicht mehr so viel Bedeutung hat, oder habe ich Sie falsch verstanden?

Klemens Scheidhauer: Nein, so ist es richtig. Es ist in der Situation, wie Herr Buck es beschrieben hat oder wenn wir einen Befund haben, egal aus welcher Diagnostik, Palpation, haben Sie ja auch in den Studien zum Teil aufgeführt, bis hin zu einem Zufallsbefund der Lebermetastase. Da ist natürlich zu wissen, habe ich doch eine Lymphknotenmetastase im Rahmen des Ganzkörperstaging. Und darauf kommen wir immer zurück. Wir machen ja keine lokalen Untersuchungen, sondern die Ganzkörperuntersuchung. Da ist natürlich der Befund einer Lymphknotenmetastase durchaus von Bedeutung. Aber dazu gibt es keine Zahlen. Ich habe keine Idee, wie ich Ihnen das in irgendeinem Programm innerhalb von ein, zwei, drei Jahren zeigen könnte. Von der Erfahrung her, von der Bedeutung her, da würde sofort jemand sagen, da machen wir natürlich danach das Ultraschall, dann machen wir die Biopsie und operieren dann gleich. Das sind die Punkte, wie sich das im Leben einfach abspielt. Das soll nichts gegen Ihre Bewertung sein. Im Gegenteil. Ich suche ja gerade Ihre Punkte, die wir gerne aufnehmen wollen, um entsprechende Studien durchführen zu können.

Fülöp Scheibler: Jetzt noch zu dem Punkt der Verblindung, den Sie angesprochen hatten. Es hängt ja davon ab, in welcher Funktion Sie die PET untersuchen wollen. Wenn Sie die PET als Add-on zur konventionellen Diagnostik untersuchen wollen, dann brauchen Sie die PET gar nicht zu verblinden gegenüber der konventionellen Diagnostik. Die Verblindung ist ja nur dann notwendig, wenn Sie wirklich sagen, was würde die PET als Substitut der konventionellen Diagnostik bringen. Dann muss man mit allen Mitteln versuchen, zu verblinden. Aber es gibt ja Studien - wir haben auch welche gefunden -, die das hinbekommen. Diese Verblindung wird immer sehr allgemein diskutiert. Das muss man sich sehr genau ansehen. Ganz entscheidend ist, dass die Ergebnisse der Indextests, also der PET

und der CT oder MRT, gegenüber dem Referenzstandard verblindet sind. Aber das passiert ja. Es wäre natürlich problematisch, wenn Sie das Ergebnis der Biopsie schon kennen würden, wenn Sie die PET-Bilder interpretieren. Das ist in den meisten Studien gegeben. Das ist nicht das Problem. Wenn Sie jetzt aber direkt zwei Indextests miteinander vergleichen und den Bewertern dieser Tests ist das Ergebnis des jeweils anderen Tests bekannt, dann können Sie nicht erwarten, dass Sie valide Ergebnisse bekommen. Ich kann mir vorstellen, dass das in bestimmten Situationen ... Wir haben das ja in Berlin diskutiert. In bestimmten Situationen ist es schwierig oder fast unmöglich. Dann muss man sich aber auch die Frage stellen, ob dann dieses direkte Substitut überhaupt machbar ist.

Klemens Scheidhauer: Ganz kurz als Erläuterung dazu: Ich habe es selber erlebt, nicht in München, sondern bei einer Stelle, wo ich früher war, wo eben PET und CT verglichen wurden. Natürlich, wenn ich die Studie so aufbaue - das ist im Rahmen der Doktorarbeit, also nicht sehr hochrangig, aber es ist so publiziert worden oder zumindest veröffentlicht worden - , dass, wenn ich das PET nehme und alle positiven Befunde und wir wissen, beim Melanom ist in der Regel ein hohes Signal da und im CT nachschaue und heute im MR nachschaue, finde ich immer mehr Herde im MR oder im CT, weil ich einfach sensitiver bin. Aber die Frage, was Sie auch ausarbeiten bezüglich der klinischen Relevanz oder Bedeutung für den Patienten, die wird natürlich da gar nicht berücksichtigt. Und das ist unser Problem, dass wir eben zwar zusammenwachsen, Radiologie und Nuklearmedizin, aber die CT oder MR - so sehen Sie es ja auch - ein natürlicher Feind - in Anführungsstrichen - ist. Nur dass Sie die Problematik sehen, wie wir an den Universitäten das sehr gerne so machen wollen, oder auch Nichtuniversitäten, mit Ihnen zusammen.

Klaus Rüter: Ich habe eine kurze Nachfrage. Sie hatten gerade eine Tabelle erwähnt, wo die Studien dargestellt waren. Ich habe mir die Seite nicht gemerkt.

Fülöp Scheibler: Seite 154.

Moderator Jürgen Windeler: Ansonsten habe ich den Eindruck, dass wir den ersten Tagesordnungspunkt verlassen könnten. Ich sehe ein Nicken.

Ich rufe auf:

3.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien – Welches Instrument sollte verwendet werden?

Fülöp Scheibler: Die DKG betrachtet den Wechsel des verwendeten Instruments zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien als problematisch. Im Bericht wird erläutert, dass ursprünglich das QUADAS-Instrument auch für die Bewertung von Prognosestudien verwendet werden sollte. Ferner wird erläutert, dass sich das QUADAS-Instrument als ungeeignet erwies und den Wechsel notwendig machte. Wir bitten die DKG darum, zu erläutern, welches Instrument aus ihrer Sicht besser geeignet wäre, um das Verzerrungspotenzial von Prognosestudien zu bewerten.

Klaus Rüter: Da muss ich erst zurückfragen: Warum haben Sie denn das geändert?

Fülöp Scheibler: Wir arbeiten in verschiedenen PET-Berichten mit den Entwicklern des QUADAS-Instruments zusammen. Diese Arbeitsgruppe um Marie Westwood hat uns immer wieder darauf hingewiesen, dass das QUADAS-Instrument nicht geeignet ist für Longitudinalstudien, weil beispielsweise die Problematik der Confounderkontrolle mit QUADAS überhaupt nicht berücksichtigt wird. Das ist aus unserer Sicht eigentlich das zentrale Problem bei Prognosestudien. Es gibt ja Prognosestudien, die stellen auch Kaplan-Meier-Kurven dar und adjustieren aber für keinen einzigen Störfaktor. Diese Studien sind aus unserer Sicht eigentlich wertlos. Diese Problematik, dieses starke Verzerrungspotenzial wird mit QUADAS überhaupt nicht erfasst.

Und es gibt dafür auf der anderen Seite bei QUADAS einige Items, die für Prognosestudien weniger oder gar nicht relevant sind. So sind wir letztendlich gemeinsam mit den Entwicklern des QUADAS-Instruments zu dem Ergebnis gekommen, dass es eines neuen Instruments bedarf. Wir haben damals ganz am Anfang dieser PET-Projekte internationale Arbeitsgruppen, die sich methodisch mit der Bewertung von Prognosestudien befassen, kontaktiert, haben gefragt, ob es solche Instrumente gibt, welche sie empfehlen würden. Beispielsweise gibt es in der Cochrane-Collaboration eine Arbeitsgruppe, die sich mit Prognosestudien beschäftigt. Auch da haben wir nachgefragt, welches Instrument zu empfehlen wäre, und haben da die Auskunft bekommen, sie wären dabei, ein Instrument zu entwickeln, aber das wäre noch nicht so weit und es wäre auch noch nicht praktisch anwendbar.

Also blieb uns nur übrig, aus den vorhandenen Publikationen zur Qualität von prognostischen Arbeiten ein eigenes Instrument zu entwickeln. Dieses Instrument haben wir auf dem Cochrane-Colloquium 2010 zur Diskussion gestellt. Das wird ja auch im Bericht zitiert. Danach haben wir befunden, es ist das Beste, was wir haben. Das ist sicherlich nicht perfekt. Das ist nicht validiert. Aber wir haben eben keine Alternative. Deswegen ist meine Frage an Sie: Was würden Sie uns empfehlen?

Klaus Rüter: Wenn man den Punkt genau anguckt, geht es eigentlich vor allem darum, dass das erläutert wird. Das ist die Schwierigkeit. Das, was Sie gerade gesagt haben, das müsste in dem Bericht einfach auftauchen.

Fülöp Scheibler: Aber das steht so drin. Im Methodenteil steht ja drin, dass sich das QUADAS-Instrument als ungeeignet erwies, weil - das steht auch drin - eine adäquate Berücksichtigung von Confoundern nicht erreicht wird. Gut, das sind zwei Sätze. Wir können gerne noch zwei weitere Sätze hinzuschreiben. Wir wollen halt daraus jetzt keine methodischen Grundsatzarbeiten machen.

Klaus Rüter: Das ist klar.

Fülöp Scheibler: Wenn das das Problem ist, können wir gerne noch zwei oder drei Sätze ergänzen.

Klaus Rüter: Es ist jetzt nicht so, als ob wir die Alternative im Koffer hätten, sodass wir vorschlagen würden, das zu machen.

Fülöp Scheibler: Okay. Da waren wir uns nicht sicher.

Moderator Jürgen Windeler: Dann würde dieser Punkt insofern beseitigt werden können, als wir noch einmal die schriftliche Begründung mit der gerade von Herrn Scheibler gelieferten mündlichen Begründung abgleichen und gucken, ob wir noch Dinge spezifizieren und ergänzen müssen. Aber dass es ein solches Instrument in validierter Form international publiziert nicht gibt, scheint ja dann Konsens insofern zu sein, als hier am Tisch niemandem ein solches Instrument einfällt.

Gut, wenn es dazu keine weiteren Wortmeldungen gibt, dann kommen wir zu

3.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Darstellung der Ergebnisse bei einer Differenz der fehlenden Werte > 15 %

Fülöp Scheibler: Die DKG stellt fest, dass es „ungeachtet der Berechtigung, die MRT-Angaben einer Studie nicht zu berücksichtigen, da der Unterschied zu den Werten der PET/CT größer als 15 % war, für den G-BA sinnvoll wäre, diese Daten dennoch zu kennen, wobei ein Hinweis auf die vom IQWiG gesehene Problematik nicht schädlich wäre“.

Verstehen wir Sie richtig, dass Sie unsere Einschätzung teilen, dass bei einer Differenz der fehlenden Werte von mehr als 15 % eine Ergebnisdarstellung nicht mehr sinnvoll ist? Dann verstehen wir allerdings nicht, warum „es für den G-BA sinnvoll wäre, diese Ergebnisse dennoch zu kennen“.

Klaus Rüter: Das haben wir ja heute schon diskutiert. Natürlich kann man eine solche Grenze setzen und dann bei der Bewertung dieser Studien entsprechende Schlüsse daraus ziehen. Aber dennoch - das ist eigentlich der Punkt, der uns wichtig ist - kann es sinnvoll sein, diese Ergebnisse darzustellen, dass wir als G-BA diese Studien dann auch kennen und dass wir dann auch selber gucken können, warum eben dieser fehlende Wert von 15 % zustande gekommen ist. Es gibt ja durchaus die Situation, wo das sehr gut begründet ist und wo das keinen Einfluss hat auf das Endergebnis dieser Studie. Darum geht es eigentlich.

Fülöp Scheibler: Man muss da natürlich unterscheiden. Es gibt Studien, bei denen tatsächlich mehr als 15 % oder auch mehr als 30 % der Patientinnen aus verständlichen und gut nachvollziehbaren Gründen ausscheiden. Das würden wir jetzt nicht als Lost-to-follow-up bezeichnen. Lost-to-follow-up sind wirklich Patienten, von denen Sie zum Beispiel keinen Referenzstandard haben, die aber nicht weiter begründet sind. Und das gibt es bei Diagnosestudien sehr häufig. Es fängt an mit, es sind 120 Patienten eingeschlossen worden, und die Vier-Felder-Tafel können Sie aber nur für 50 rekonstruieren. Die verbleibenden 70

werden einfach gar nicht beschrieben. Da ist einfach eine Grenze überschritten, wo wir sagen: Es ist nicht sinnvoll, die Ergebnisse zur diagnostischen Güte, die sich dann für die verbleibenden 50 Patienten ergeben, darzustellen. Es ist - im Gegenteil - eher verwirrend.

Das Gleiche gilt eben, wenn zwei Indextests direkt miteinander verglichen werden. Wenn die Unterschiede in den verlorengegangenen Werten größer als 15 % sind, dann ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Unterschiede aufgrund irgendwelcher systematischen Unterschiede dieser Untersuchungen zustande gekommen sind. Das heißt, dieser systematische Unterschied, ein Bias, den haben Sie quasi mit einberechnet in die Unterschiede zur diagnostischen Güte. Und wenn dieser Bias bei 15 % der Patienten auftritt, dann ist ein Unterschied in der diagnostischen Güte von 5 bis 10 %, wie wir sie durchschnittlich haben, überhaupt nicht mehr interpretierbar. Deswegen meine Frage.

Wenn Sie bezweifeln, dass diese 15 % ausreichend sind, geht es darum, dass wir über 15, 18 oder 20 % diskutieren, oder sind Sie auch der Meinung, dass die 15 % schon vergleichsweise liberal gewählt sind? Dann kann ich aber nicht verstehen, warum wir ein so invalides Ergebnis dem G-BA präsentieren sollen. Das kann ja nur zu Missverständnissen führen.

Klaus Rüter: Es geht eigentlich wieder auf einen Punkt zurück, den wir schon besprochen haben, der besten verfügbaren Evidenz. Ich möchte noch einmal klarmachen, dass wir das Problem durchaus sehen. Es ist auch richtig, sich ein solches Kriterium zu setzen und danach auch vorzugehen. Aber wir haben eben erlebt - das ist möglicherweise bei dieser Indikation nicht anders -, dass beim klinischen Alltag die Sache ja doch komplexer ist. Das gilt insbesondere für onkologische Erkrankungen. Das heißt, es gibt immer Gründe im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen in der Therapiesteuerung und auch in der diagnostischen Begleitung dieser Therapiesteuerung, dass bestimmte Patienten in einer gewissen Weise weiter untersucht werden oder nicht weiter untersucht werden.

Diese klinische Besonderheit muss zumindest ausgeschlossen sein. Sie sind nicht mehr gekommen oder so, das ist natürlich nicht akzeptabel. Wir plädieren dafür, da genau hinzusehen. Wenn diese Studien ausgeschlossen werden, dann ist es für uns als G-BA sehr schwierig, das nachzuvollziehen. Wir haben das ja, als wir noch ein bisschen mehr Zeit hatten, mal bei den HNO-Tumoren gemacht und haben uns die einzelnen Studien angeguckt. Trotz der Limitationen dieser Studien nicht nur aufgrund dieser fehlenden Werte, sondern auch aus anderen Gründen kann man da tatsächlich sehr viel herausholen. Und man kann auch verstehen, jedenfalls in einigen Fällen, warum es zu diesen Problemen gekommen ist. Wir befürchten einfach, dass, wenn man das nach dem - salopp gesagt - Rasenmäherprinzip macht, das zu kurz gesprungen ist.

Fülöp Scheibler: Ich habe ja vorhin schon erwähnt, das ist kein Rasenmäherprinzip, sondern wir gucken uns die Lost-to-follow-ups sehr genau an. Wenn die gut begründet sind, wird die Studie eingeschlossen. Das heißt, Sie haben die Daten. Wenn sie nicht begründet sind und der Unterschied zwischen den Gruppen größer als 15 % ist bzw. wenn insgesamt mehr als 30 %

der Patienten fehlen, dann stellen wir die Daten nicht mehr dar. Wir prüfen natürlich sehr genau, ob man irgendwie die fehlenden Werte begründen und rekonstruieren kann usw. Insofern achten wir da schon sehr darauf. Sie können uns ja überprüfen. Es sind ja nicht so viele Fälle. Es sind immer ein, zwei Studien, bei denen wir einen Arm ausschließen müssen, weil eben diese Grenzen überschritten sind. Und diese ein, zwei Studien können Sie, wenn Sie da Sorge haben, ja überprüfen.

Die Sache bei den Kopf-Hals-Tumoren, die Sie ansprechen, die bezog sich auf andere Kriterien. Da haben wir mit Herrn Prof. Vach sehr ausführlich im Nachgang zu den Beratungen im G-BA diskutiert. Herr Prof. Vach hat uns eigentlich in diesen Punkten recht gegeben. Da ging es um die Validität des Referenzstandards und um die Frage der Intervention zwischen Index- und Referenztest. In all diesen Punkten hat uns Herr Prof. Vach letztendlich recht gegeben. Es gibt einen gewissen Bias. Sie haben recht, dass es in der Onkologie - das haben wir mit Herrn Prof. Weber in der letzten Erörterung besprochen - Situationen gibt, da kann man keine perfekte diagnostische Studie durchführen, beispielsweise zur Metastasenerkennung. Das ist aber nicht das Problem der diagnostischen Güte, sondern das ist das Problem dieser jeweiligen klinischen Situation. Unsere Aufgabe ist, valide Daten zur diagnostischen Güte zu liefern. Und wenn die klinische Situation das nicht ermöglicht, dann müssen wir passen und sagen, in dieser Situation können wir keine validen Daten zur diagnostischen Güte liefern. Da gibt es aber die Alternative, vergleichende Studien zu machen. Und das ist das, was wir uns wünschen würden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde gerne zu dem übergreifenden Aspekt des konkreten Punktes kommen. Ich muss auch sagen, dass ich einen Klärungsbedarf habe bezüglich der Doppelschiene, zu sagen, das ist eigentlich im Grundsatz ein valides Vorgehen, Daten und Studien wegen vermuteter, nicht ausreichender Validität aus der Bewertung auszuschließen, aber stellt sie uns doch bitte in Ergebnissen dar. Ich glaube, dass das kein sinnvolles Vorgehen ist, weil ich natürlich weiß, dass oft von den Bewertern, also von uns, die Information kommt, das sind die Ergebnisse, das sind die Zahlen, das ist eine fertige Tabelle. In diesem Fall würden wir dann darunter schreiben: Diese Zahlen gelten aber nicht. Das macht nicht so richtig viel Sinn.

Wenn wir uns dann noch darauf verständigen - so habe ich jetzt die Äußerungen vernommen -, dass die Kriterien, nach denen man die Validität von Studien bewertet, also etwa dieses 15%-Kriterium, durchaus als sinnvoll angesehen werden, also sogar das Bewertungskriterium geteilt wird, dann macht es noch weniger Sinn, zu sagen, wir sind uns alle einig, dass die Studienergebnisse nicht valide sind, aber wir wollen sie alle sehen. Das ist für das Lesen von Unterlagen im allgemeinen Kontext vielleicht sinnvoll, nämlich in der Situation, bevor wir den Bericht machen, da gucken wir uns natürlich alles an. Aber in der Situation, wo wir einen Bericht machen sollen, also unsere Bewertung einfließen lassen müssen, und dem G-BA auch sagen müssen, so sehen wir das mit den Kriterien, auf die wir uns verständigt haben, macht es meiner Ansicht wirklich nicht so viel Sinn, dann noch Daten mitzuteilen, von denen wir alle gemeinsam sagen, die sind nicht valide.

Klaus Rüter: Es besteht da tatsächlich ein fundamentaler Unterschied. Der ist fast ein bisschen erkenntnistheoretisch geleitet. Wir wissen meistens ganz gut, was wir wissen, nicht immer vollständig, aber doch relativ ganz gut. Aber wir wissen fast nie, was wir nicht wissen, oder wir wissen notgedrungen nicht, was wir nicht wissen. Das heißt, bei solchen Fragestellungen, wie wir sie jetzt hier haben, aber auch bei anderen medizinischen Fragestellungen, gibt es tatsächlich medizinische Umstände, die wir alle hier - bis auf die DGN-Vertreter - gar nicht kennen können. Es ist ja so, dass man auch mit dem medizinischen Blick auf diese Studien schauen muss.

Und da muss ich noch mal auf die HNO-Tumore zurückkommen, diese Intervention, die zwischen Index- und Referenzstandards stattgefunden hat. Das war ja ein solcher Punkt. Wenn man einfach nur das formale Kriterium ansetzt, das geht nicht. Das ist ja auch gut begründet, dass man das nicht macht, aus methodischen Gründen. Aber wenn man dann genau hinguckt und feststellt, dass aus medizinischen Gründen das sehr wohl sinnvoll ist, dann ist es eben wesentlich als G-BA, diese Information auch wahrzunehmen. Und das tun wir im G-BA auch. Es sind ja einige Mediziner dabei, insbesondere auch Fachexperten, die wir befragen können. Wir prüfen dann, ob eben solche methodischen Mängel möglicherweise doch auf eine medizinische Besonderheit in diesem Fall zurückzuführen ist. Daher legen wir sehr großen Wert darauf.

Die Reinheit des IQWiG wird dadurch auch nicht geschmälert. Sie können ja durchaus bei Ihren Feststellungen bleiben. Wir zwingen Sie ja nicht, zu sagen, wenn man jetzt ganz genau hinguckt und drei Augen zudrückt, dann könnte man zu einer anderen Quintessenz, zu einem anderen Fazit kommen. Nein, das erwarten wir nicht. Wir erwarten einfach nur die Darstellung, dass wir uns das noch einmal angucken können. Und Sie können auch sicher sein, dass es im G-BA genug Leute gibt, die sagen: Das ist uns alles zu windig. - Oder: Die medizinische Erklärung für den methodischen Mangel reicht uns nicht aus. Das überzeugt uns nicht. - Das passiert ja durchaus. Das heißt, wir müssen sehr gut argumentieren, um das möglicherweise als Argument oder eine bestimmte Studie als Argumentation nutzen zu können. Wir erleben das ja jetzt beim Melanom, dass das so stark diskutiert wird, dass wir die medizinische Expertise noch einmal mehrfach in den G-BA geholt haben, um zu verstehen, was in dieser Studie vorging. Für die anderen am Tisch: Es geht da um die Frage: Kann man läsionsbezogene Auswertungen nur in die Tonne schmeißen, oder kann man sie eventuell berücksichtigen, wenn es gut begründet ist? Das ist ja auch so ein Kardinalfall. Ich habe es auch immer so gelernt und würde es auch nie machen, läsionsbezogen auswerten. Das ist ein absolutes No-go. Aber, siehe da: Unter Hinzuziehung der medizinischen Expertise war das in diesem Fall einfach anders zu beurteilen.

Wie gesagt, es ist sehr schwierig, auch aus medizinischer Sicht, aus dermatologischer, onkologischer Sicht. Aber diese Schwierigkeiten können im IQWiG nicht ohne Weiteres gesehen werden. Das ist der Punkt. Das werfen wir Ihnen auch nicht vor. Sie sind ja nicht alle Onkologen und was weiß ich für Organmediziner, die für diese Fragestellungen wichtig sind.

Ich möchte auch noch ergänzen, was meines Erachtens auch noch wichtig ist: Sie müssen ein bisschen in die medizinische Wissenschaft hineinspüren. Es ist eine Tatsache, dass ein fundamentaler Unterschied zwischen therapeutischen und diagnostischen Studien gesehen wird, der möglicherweise in den letzten Jahren durch die Transparenzmachung der evidenzbasierten Medizin etwas geringer geworden ist. Dieser Unterschied wird immer bleiben, weil im medizinischen, ärztlichen Denken eine therapeutische Studie etwas ganz anderes ist als eine diagnostische Studie, wenn die über die diagnostische Genauigkeit hinausgeht. Das heißt also, man rechnet geradezu damit, dass solche Studien immer oder häufig mit methodischen Mängeln behaftet sind, weil diese diagnostischen Instrumente das Beiwerk für etwas anderes waren. Allein dieser Umstand des Beiwerks erfordert es, die für uns wichtigen Informationen da detektivisch herauszuholen. Daher noch einmal mein Plädoyer, das darzustellen, ohne an den eigenen Werten und Kriterien zu rütteln.

Moderator Jürgen Windeler: Da könnte ich jetzt sehr viel kommentieren, von Erkenntnistheorie bis zu medizinischer Praxis. Ich will mich auf zwei Punkte beschränken.

Der erste Punkt ist, um das deutlich zu machen: Im IQWiG und mit der Einbindung der externen Sachverständigen gibt es Experten, auch medizinische Experten, auch Ärzte. Das ist der eine Punkt, der mir wichtig ist.

Der zweite Punkt ist: Ich habe jedes Verständnis dafür - das kann man auch diskutieren -, wenn man sagt, eure Validitätskriterien - nehmen wir mal die 15 %, um auf den Tagesordnungspunkt zu kommen - sind nicht in Ordnung. Die sollten so nicht angewendet werden. - Das würde ich ja verstehen. Dann würden wir das anders sehen und sagen: Doch, die erscheinen uns aber sinnvoll. - Wenn wir uns im IQWiG auf bestimmte Kriterien, sei es Validität, sei es pragmatische Vorgehensweisen, verständigen und diese im Methodenpapier veröffentlichen und zur Diskussion stellen und man diesen Kriterien im Grundsatz auch noch zustimmt, dann werden wir nicht hingehen, und von allen anerkannte invalide Daten in unsere Berichte schreiben.

Noch einmal: Ich kenne den G-BA gut genug, um mich an viele Situationen zu erinnern, wo genau solche Situationen, Daten zu beschreiben, zu kommentieren, und diese Kommentierung natürlich nicht klar genug, deutlich genug machen zu können, zu massiven Problemen und Diskussionen geführt haben. Deswegen sehe ich im Moment wenige Optionen von einer Methode abzuweichen, wenn es Kriterien gibt, wie man die Studien bewertet, wie man sie einordnet, wie man ihre Validität bewertet. Und das, was dort durch diesen Filter durchgeht, das erscheint auch im Bericht und darf selbstverständlich von jedem hinterfragt werden und ist auch dann das, von dem wir uns vorstellen, dass es den G-BA unmissverständlich zu seiner Meinungsbildung eignet. Wenn dann jemand - damit habe ich kein Problem - Alternativen hinterfragen will und sagt, wie war das denn mit den fehlenden Werten, wie war das mit dem Referenzstandard, dann bleibt das unbenommen. Aber eigentlich sollte klar sein, dass das, was im Bericht steht, das ist, was wir als valide Datengrundlage ansehen mit der entsprechenden Interpretation, dass klar ist, wie die Validitätskriterien sind, dass klar ist, wie

die Filterkriterien sind, dass dargelegt wird, wie was warum ausgeschlossen worden ist, sodass der ganze Prozess nachvollziehbar ist. Eine Darstellung von - etwas pointiert ausgedrückt - unseres Erachtens und möglicherweise im Konsens erachtend invaliden oder nicht ausreichend validen Daten halten wir nicht für sinnvoll.

Klaus Rütter: Ich verstehe Sie und glaube auch, dass kein Konsens zu erzielen ist. Da sind wir anderer Auffassung, was auch nicht schlimm ist.

Ich möchte nur noch mal erwähnen, dass man da aus meiner G-BA-Sicht eine gewisse Konsistenz erwartet, nicht nur innerhalb des IQWiG, sondern auch mit anderen Dingen. Ich möchte zwei Beispiele bringen.

Es gibt eine eigene Bewertung der Evidenz, was das Mukoviszidose-Screening angeht. Da ist völlig klar, dass man festgestellt hat, es gibt keine Screeningstudie, die ein Nutzen belegt - das hat bestimmte Gründe; das hat nicht so gut funktioniert, obwohl es eine solche Studie gab -, aber wir wissen, dass man durch das Screening die Kinder entdecken kann und wir wissen, dass, wenn die Kinder schwerer und größer sind, es für sie besser ist. Die beiden Dinge hat man zusammengeführt unter Weglassung der meisten methodischen Vorgaben, die man eigentlich hatte, dass man einen direkten Nutzen des Screenings zeigen wollte. Daraufhin wird möglicherweise ein solches Screening eingeführt.

Das Gleiche gilt für den Gestationsdiabetes. Dazu hat, glaube ich, das IQWiG einen Bericht gemacht. Ich finde Ihren Bericht ja eigentlich sehr richtig. Sie haben das ja auch so dargestellt. Es gibt keine direkte Studie, die zeigt, das Screening auf Gestationsdiabetes verlängert das Leben oder vermindert die Morbidität. Aber es gibt eben Studien, die zeigen, dass, wenn man den Diabetes entdeckt, es gewisse Vorteile haben mag. Sie wissen, das hat dazu geführt, dass man ein solches Screening einführt aufgrund dieser verbundenen Studien. Da ist es ja auch so gelaufen, dass der G-BA in der Arbeitsgruppe, in der ich übrigens nicht war, beraten hat und sich das angeguckt hat und aufgrund der medizinischen Inhalte Ihres Berichts dazu gekommen ist, ja, wir wollen das Screening, auch wenn es keine direkte Screeningstudie gibt, sodass man einfach in den Bericht hätte schreiben können: Es gibt keine Screeningstudie. Deswegen können wir das Screening nicht einführen. - Das wäre ja auch möglich gewesen.

Das befürchte ich ein bisschen, wenn ich die PET-Berichte lese: Wir finden keine Studien zum Nutzen im Sinne der Morbidität und Mortalität. Deswegen macht das keinen Sinn. - Das möchte ich gerne vermeiden. Ich möchte als PET-AG in die gleiche Situation versetzt werden wie ein Gestationsdiabetes-AG, die diese Information hatte und daraus ihre Schlüsse gezogen hat.

Moderator Jürgen Windeler: Mukoviszidose sollten wir nicht weiter verbreiten, denn das ist kein IQWiG-Produkt. Wir haben uns ja daran beteiligt. Es ist nach meiner Kenntnis auch nicht entsprechend der Methoden des IQWiG gemacht worden. Ich kenne das Ergebnis auch

gar nicht. Insofern weiß ich gar nicht, was gemacht worden ist. Ich glaube, das sollten wir hier nicht vertiefen.

Gestationsdiabetes kennen Sie besser als ich. Aber nach meiner Kenntnis ist dort auch im IQWiG-Bericht genau nach Tagesordnungspunkt 1 Linked evidence beschrieben worden und die Kette sehr viel dichter und sehr viel enger, als was man im Moment hier diskutiert. Aber das wissen Sie selber auch.

Fülöp Scheibler: Ich wollte mich auch nicht zu dem anderen einlassen. Sonst könnten wir alle möglichen Berichte und Themen diskutieren.

Wir kommen halt wieder zurück zu dem Tagesordnungspunkt 1, der Linked evidence. Wir hatten ja schon unter Tagesordnungspunkt 1 bestätigt, dass wir grundsätzlich mit dieser Methode arbeiten. Seit ich im Hause bin, gibt es mindestens fünf Berichte des IQWiG, die einen Linked evidence Ansatz verfolgt haben. Wenn Sie so wollen, sind diese PET-Berichte etwas Ähnliches. Wir prüfen zunächst einmal: Gibt es Studien, die randomisiert kontrolliert oder zumindest vergleichend kontrolliert einen Nutzen direkt nachweisen? Wenn es diese Studie nicht gibt, dann gucken wir uns die diagnostische Güte an. Und wenn es Belege dafür gibt, dass die diagnostische Güte der PET besser ist als die der konventionellen Diagnostik, dann würde es sich wahrscheinlich tatsächlich lohnen, weitere Schritte zu gehen. Aber jetzt hier beispielsweise beim Mammakarzinom finden wir keine vergleichenden Studien, die den Nutzen nachweisen. Wir finden auch keine Belege dafür, dass die diagnostische Güte besser wäre. Ich hatte Sie vorhin so verstanden. Da würde es ja keinen Sinn machen, sich trotzdem Interventionsstudien anzugucken. Für welches Kollektiv sollen wir die denn untersuchen?

In dem Moment, wo es weder zum direkten Nutzen noch zur diagnostischen Güte Belege gibt, dass die PET wirklich besser ist, scheitert auch jeglicher Linked-evidence-Ansatz.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin sicher, dass diese Situation sehr anders ist als beim Gestationsdiabetes und dass deshalb auch der G-BA und soweit ich weiß auch im Wesentlichen auf der Basis des IQWiG-Berichts sowie der Linked evidence zu der Entscheidung gekommen ist - er hätte natürlich auch zu einer anderen Entscheidung kommen können -, wie Sie sie beschrieben haben, also unter Anwendung der Linked evidence, die im IQWiG-Bericht steht. Ich würde sogar noch ein Stück weitergehen und sagen: Wir werden wahrscheinlich in jedem IQWiG-Bericht, der sich mit Diagnostik beschäftigt hat, jedenfalls in den letzten zweieinhalb Jahren, einen Linked-evidence-Ansatz gefahren haben. Da bleibt uns gar nichts anderes übrig.

Nur noch einmal: Dieser Linked-evidence-Ansatz hat bestimmte Qualitätskriterien, bestimmte Anforderungen. Diese Anforderungen müssen wir uns angucken. Eine Situation wo die Grundlage so ist, wie Herr Scheibler es beschrieben hat, leider auf der Basis fehlender Evidenz – und Überzeugungen können für uns nicht ausschlaggebend sein – wenn uns die

Grundlage für diese Linked evidence fehlt, dann werden wir auch wenn wir in jeden Bericht schreiben, wir machen jetzt Linked evidence, sagen müssen, okay, geht eben nicht weiter.

Klaus Rütter: Es ist vielleicht wirklich nicht ganz hilfreich, über diese anderen Dinge zu sprechen. Aber sie machen das doch ein bisschen deutlich. Beim Gestationsdiabetes ist es ja so, dass die Studien, die den medizinischen Nutzen gezeigt haben, wenn man strenge Kriterien anwenden würde, auch herausfliegen würden, weil sie auf dem deutschen Versorgungskontext nicht anwendbar sind. Das heißt, wenn man das gemacht hätte, dann hätte der G-BA nie erfahren, dass es diese Studien gibt, wenn er nicht selber geguckt hätte. Jetzt hat er das erfahren und sich offenbar überlegt, dass diese zumindest problematische Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für ihn nicht so relevant ist. Das kann er ja dann entscheiden. Das kann er aber nur dann entscheiden, wenn er diese Studien überhaupt kennt. Das heißt, in diesem Fall haben Sie gesehen, es gibt keine Screeningstudie, also gucken wir mal, was man überhaupt mit der Diagnostik im Rahmen der Schwangerschaft machen kann. Und was hat das überhaupt für einen Nutzen, wenn man sich andere Studien anguckt? Das ist unser Plädoyer. Wir möchten nicht, dass Sie den Gestationsdiabetes-Bericht hätten anders machen sollen, sondern genauso erwarten wir, diese Informationen zu bekommen.

Fülöp Scheibler: Wir sollten tatsächlich nicht über anderes sprechen. Der arme Protokollant und die armen Leser wissen dann nicht, in welcher Erörterung sie sich gerade befinden.

Zu dem Thema der Übertragbarkeit: Wir würden Studien, die auf den deutschen Versorgungskontext nicht übertragbar sind, trotzdem darstellen, weil wir der Meinung sind, dass Übertragbarkeit ein wahnsinnig schwer zu beurteilendes Kriterium ist. Es ist kein Ausschlusskriterium. Auch in dem vorliegenden Bericht würden wir eine Studie, die wir für nicht übertragbar halten, trotzdem einschließen und darstellen. Insofern sind wir da auch konsistent mit dem Gestationsdiabetesprojekt. Das zum Punkt 1.

Zum Punkt 2: Die Linked evidence würden wir genauso tun, wenn sie möglich wäre.

Moderator Jürgen Windeler: Es ist mir schon wichtig. Ich glaube, Ihre Beispiele, Herr Rütter, sind bisher alle ein bisschen schief. Es ist bei dem Gestationsdiabetes so gewesen, dass die Studien, die dort drinstehen, nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen mögen. Das ist für uns aber kein valides Kriterium - sowieso schon nicht - und Ausschlusskriterium auch nicht. Deshalb stehen sie da drin, weil sie eben nicht ausgeschlossen und nicht invalide sind. In dem Moment, wo wir Ausschlusskriterien formulieren und sagen würden, die machen in dieser Situation keinen Sinn - meistens sind das methodische Aspekte -, oder wo wir aufgrund von Validitätsbewertungen sagen, die machen keine halbwegs belastbare Aussage, dort sollten sie nach unserer Auffassung lieber nicht drinstehen. Und das ist beim Gestationsdiabetes, was die Linked evidence angeht, ganz anders und völlig konsistent zu PET-Berichten, nur eben mit den gefüllten Informationen nicht.

Und was diese Studien zum Versorgungskontext angeht: Es gibt diese Studien aus, glaube ich, Australien. Die sind gut. Die sind nicht im deutschen Versorgungskontext. Die sind nicht genau in der Situation, wie man sie für Gestationsdiabetes eigentlich hätte haben wollen, aber sie sind von der Vorgehensweise und von der Vorgehensweise der Bewertung her nicht ausgeschlossen und deshalb auch dargestellt.

Insofern würde ich noch mal betonen wollen, dass eigentlich in den verschiedenen Berichten, über die wir diskutieren - Mukoviszidose diskutieren wir nicht -, es einer Linked evidence zugeneigten verpflichteten Vorgehensweise gibt und dass dann die Bausteine, die man da reinpacken muss, von Thema zu Thema sehr unterschiedlich sind und manchmal gar nicht da sind und manchmal sehr invalide und manchmal schlecht belastbar sind. Das ist dann in der Natur der Sache.

Klaus Rüter: Ich möchte nicht darauf antworten, sondern ich habe eine Bitte an die Vertreter der DGN. Sie haben ja gerade gesagt, Herr Buck, dass Sie - ich habe die Indikation vergessen - das sehr häufig machen. Können Sie uns da mal helfen, wie Sie die Evidenz zusammengebracht haben, warum Sie das tun? Sie müssen ja irgendeine diagnostische Erkenntnis gehabt haben, und Sie müssen irgendeine therapeutische Erkenntnis gehabt haben, die Sie verbunden haben und für Sie den Anlass bildeten, selbst bei AOK-Patienten das zu tun.

Andreas K. Buck: Ich mache die PET-Diagnostik wie gesagt seit 14 Jahren. Ich habe auch die ganze Translation erlebt von PET only, dass man PET und CT nebeneinander betrachtet hat, bis zu den ganz modernen PET-Geräten. Ich sehe generell viele Schwierigkeiten.

Zunächst ein großes Lob an das IQWiG. Für mich als Wissenschaftler war wichtig zu sehen, was fehlt überhaupt. Das zeigt der Bericht sehr deutlich, was man künftig machen muss. Aber es ist ein Riesenproblem, wenn Sie einen Vergleich fordern, um die diagnostische Güte einzuschätzen, CT, was ist MR, was ist PET. Das ist kaum machbar, weil sich die Geräte so schnell entwickeln. Wenn ich heute eine Studie plane, dann habe ich in fünf, sechs Jahren die Daten, die Sie haben wollen. Dann sind die Geräte alle ganz woanders. Wir haben heute 3 Tesla MR. Wer macht bitte eine Studie 1,5. Was ist 3 Tesla? Wer macht eine Studie 4-Cell versus 6-Cell CT? Wer macht das? MR wird in der Regel nur Teilkörperscan gemacht. Es ist Leber. Es ist Hirn. PET/CT ist eine Ganzkörperuntersuchung. Man tut sich da schon sehr schwer, die Methode so aufzusetzen, dass wir zeitgerecht die Evidenz liefern.

Ich habe in meinem Leben an drei PET/CT-Zentren mitgearbeitet und aufgebaut. Ulm war eines der ersten, 2002. Ich habe jetzt in Würzburg eines neu aufgebaut. Und wir haben jetzt in zwei Jahren von 900 auf über 2000 Untersuchungen die Zahlen erhöht. Das liegt natürlich daran, dass wir gute Diagnosen liefern, die für die Therapieentscheidung wesentlich sind. Die Untersuchungen sind teuer. Wir verlangen klinikintern 900 Euro für eine Untersuchung. Das ist nicht wenig. Und die Kollegen sind natürlich alle auf ihr Budget fokussiert. Wenn Sie aber

sehen, dass die Zahlen so nach oben gehen, dann kann das ja nur damit begründbar sein, dass wir gute Diagnosen liefern. Sonst würden die Leute das doch nicht zahlen. Das ist doch klar.

Was ich auch mal sagen möchte: Mamma-CA können wir diese Evidenz liefern. Warum? -- Es gibt viele Patienten, die betroffen sind. Man kann diese Studie machen. Es soll ja in Berlin – Herr Scheibler sie sind ja mit von der Partie - eine Studie aufgelegt werden, allerdings in der Primärdiagnostik, was ich jetzt nicht als die primäre Fragestellung sehe. Aber da wird eine Studienkultur ins Leben gerufen, dass man auch die relevanten Fragen bewerten kann.

Was machen Sie denn jetzt mit Erkrankungen, die selten sind? - Ich habe eine Patientin in Würzburg, die hat eine Leukämie mit Chloromen in der Haut. Das ist eine Seltenheit. Das ist eine Rarität in der Literatur. Die Onkologen schicken die Patientin aber alle zwei Monate zu mir, weil man eben diese kutanen, flächigen Tumore nur im PET sehen kann. Das kann weder MR noch sonst eine Methode. Das sind die einzigen. Da werde ich Ihnen nie eine Evidenz liefern können? Warum? - Das ist die einzige Patientin, die ich wahrscheinlich jemals mit dieser Erkrankung sehen werde. Das wird nicht kommen.

Wenn man sich die Realität anschaut, PET/CT ist ja eine Randerscheinung in der medizinischen Bildgebung. In den USA gibt es eine Studie, die ganz klar belegt, dass wir pro 1000 Versicherungsfälle 140 CT, 110 MR und 7 PET/CT machen. Wir sind also in der Gesamtzahl einfach wenig. Und wir werden immer dann eingesetzt, wenn die normale Routine schon durchgelaufen ist und eben unklare Befunde vorliegen. Das ist mein Tagesgeschäft. Das sind diese zehn bis 20 Patienten, die ich jeden Tag habe. Das sind Patienten mit Verdacht auf Rezidive. Und da haben viele im MR, im CT irgendwelche Befunde, und die Kollegen wissen nicht, was das ist. Da ist eine Leberraumforderung. Da ist eine Knochenraumforderung. Und die Frage ist, was das ist. Und diese Frage kann ich eben mit hoher Spezifität beantworten.

Was ich speziell zum Mammakarzinom noch anführen möchte: Wie gesagt, ich habe diese Studie gemacht, 140 Patienten. Ich würde gerne diese Daten auch weitergeben. Ich kann genau belegen, was auch nicht verwunderlich ist, dass die diagnostische Treffsicherheit genauso gut ist wie für das Lungenkarzinom, und auch die Überlegenheit, dass das CT natürlich besser ist, weil man im CT irgendwelche Knochenveränderungen sieht, wo ich nicht weiß, ist das irgendeine Fehlbildung oder ist das eine Knochenmetastase. Das kann ein PET/CT sehr viel besser sagen. Auch eine Lebermetastase kann ich im PET/CT sicher erkennen. Wenn in der Leber 100 Herde da sind, die tumortypisch ausschauen, dann weiß ich das im MR eben auch. Aber wir haben zumindest bei einem Großteil der Patienten einen signifikanten Erkenntnisgewinn durch dieses PET/CT. Das erlebe ich täglich. Und deswegen haben wir steigende Untersuchungszahlen. Wir haben eine Verdoppelung der Untersuchungszahl innerhalb von eineinhalb Jahren. Und die Zahlen sind weiterhin stark steigend. Und ich habe nicht einmal eine Eröffnungsveranstaltung gemacht, um das klein zu halten. Das liegt einfach an der Qualität dieses Verfahrens.

Klaus Rüter: Ich habe noch eine Nachfrage. Das heißt, Sie haben diese Studie zur Rezidiverkennung gemacht.

Andreas K. Buck: Genau.

Klaus Rüter: War das eine retrospektive oder prospektive Studie?

Andreas K. Buck: Nein, prospektiv. Das ist auch eine prospektive Studie, wo wir einfach - das ging 2004 los; das wir in Ulm - geguckt haben, wenn bei Frauen mit bekanntem Mammakarzinom der Verdacht ist, die Erkrankung ist reaktiviert. Das heißt, es sind Tumormarker angestiegen. Man hat MR-Befunde, die sagen, da könnte eine Metastase sein. Oder ich habe einen fraglichen Tastenbefund. Es waren also alle Patienten, die denjenigen zu einer Hochrisikosituation qualifizieren. Die haben wir alle prospektiv eingeschlossen. Das waren, glaube ich, 109 in Ulm. Und dann habe ich, als ich nach München gewechselt bin, noch einmal ca. 40 Patienten eingeschlossen. Ich kann Ihnen die genauen Daten noch nennen. Wir haben dann erst mal diagnostisch verglichen. Was sehe ich im diagnostischen CT? Was sehe ich im PET? Was sehe ich im PET/CT? Und wir haben noch die Prognose der Patienten erfasst. Und wir sehen eben, dass das PET/CT der CT dramatisch überlegen ist, signifikant überlegen ist. Und wir sehen, dass wir das Überleben der Frauen vorhersagen können. Man kann erkennen, dass ein unauffälliges PET/CT vorhersagt, dass in fünf Jahren diese Frauen praktisch noch alle am Leben sind, bis auf zwei Patientinnen, glaube ich, die aus anderen Gründen verstorben sind. Und man sieht, dass die Patientinnen, die einen positiven Befund haben, wo wir also sehr sicher Metastasen nachweisen können, zwar zwei, drei Jahre lang überleben, ähnlich gut wie die PET-negative Gruppe, aber dann relativ schnell abstürzen, was auch der klinischen Situation entspricht, dass wir die Erkrankung konservieren können mit Chemotherapie, mit gezielten Medikamenten, aber durch die Resistenz des Tumors, die gerne nach zwei, drei Sphären aufritt, die Patientinnen dann verlieren. Und das kann ich mit dem PET vorhersagen.

Klaus Rüter: Das heißt, die daraus resultierende Therapie ist auch evidenzbasiert?

Andreas K. Buck: Nein, das haben wir nicht gemacht.

Klaus Rüter: Nein überhaupt. Wenn diese Rezidive behandelt werden, worauf fußt das?

Andreas K. Buck: Die Kollegen waren natürlich frei, diese PET-Information zu nutzen, wie sie wollten. Wir haben auch erfasst, wer wann welche Therapie bekommen hat. Wir können zeigen, dass bei 30 % eine Therapiemanagementänderung eintritt. Das heißt, es wird eine andere Therapie gemacht. Man hat von Strahlentherapie auf Chemotherapie gewechselt oder man hat auf eine kombinierte Therapie gewechselt oder man hat entschieden, man macht eine Therapie, oder ich wechsele - das gab es auch; das war bei 30 % der Patienten der Fall - von Therapie zu keiner Therapie.

Aber ich kann eben nicht belegen, inwieweit diese Therapie das Überleben sichert. Gut, ich kann natürlich schon sagen, dass, wenn die Patienten, die unauffällig waren und keine Therapie bekommen haben, fast alle noch nach fünf Jahren leben. Aber die Patienten, die therapiert wurden aufgrund von PET, die sind trotzdem fast alle verstorben. Das liegt eben daran, dass diese Erkrankung einfach nicht oder meistens nicht therapierbar ist in der Rezidivsituation. Der Tumor wird irgendwann multiresistent. Und ich habe keine Chance mit jedweder Therapie. Da macht die Bildgebung letztendlich auch keinen Sinn. Aber wir haben den Punkt untersucht, wo eben die Frage ist: Ist überhaupt eine Erkrankung da oder nicht. Das haben wir mit dieser Diagnostik sehr präzise erfassen können.

Moderator Jürgen Windeler: Wir sollten uns eben darauf verständigen, dass wir uns jetzt im Tagesordnungspunkt 4 bewegen, ohne dass ich den explizit aufgerufen habe. Das war ein schleichender Übergang.

3.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Fülöp Scheibler: Direkt dazu: Das Ergebnis Ihrer Studie ist ja, dass Hochrisikopatientinnen mit unauffälligem PET-Befund – sehr hoher negativ-prädiktiver Wert – lange leben. Aber bei den positiven PET-Befunden ist das Überleben genauso verkürzt, also mit oder ohne PET gleich kurz, egal wie man therapeutisch interveniert.

Andreas K. Buck: Das müsste ich noch untersuchen. Das kann ich Ihnen auswendig nicht sagen. Ich habe nur das PET/CT gesamt angeguckt. Aber das kann ich machen. Die Daten liegen ja vor.

Fülöp Scheibler: Ich frage mich, welche Konsequenz würde sich daraus für die klinische Praxis ergeben. Sie sagen ja bei den unauffälligen Patientinnen, das ist, wenn man so will, eine gute Nachricht für die Patientinnen, sieht gut aus. Aber bei den Auffälligen wenden Sie das gleiche Instrumentarium an wie immer.

Andreas K. Buck: Die Therapie ist eben limitiert. Die aktuelle S3-Leitlinie, Mammakarzinom, hat zu PET/CT aufgrund des IQWiG-Befundes gar keine Stellung bezogen. Ich war selber Gutachter für die DGN bei dieser S3-Leitlinie. Ich durfte zu diesem Thema gar keine Stellung beziehen. Ich war da nicht eingeladen. Ich war nur für Lymphknotenszintigraphie zuständig. Das hat die Leitliniengruppe selber befundet. Wenn Sie diese Guideline angucken, steht eben zu allen Fragen drin, PET/CT, aber auch MR in der Rezidivdiagnostik oder beim Stadium IIIB Primärtumor, es gibt keine ausreichende Evidenz, es erfolgt keine Stellungnahme. Das ist richtig. Da ist diese S3-Leitlinien-Gruppe der evidenzbasierten Medizin voll gefolgt. Diese Aussage ist auch evidenzbasiert. Das große Problem damit ist, dass eigentlich alle im Stich gelassen sind, und die Patientinnen vorneweg. Und das finde ich schade.

Moderator Jürgen Windeler: Eine generelle Anmerkung: Das IQWiG kann sich nur auf Dinge stützen, die in der Welt sind, publiziert will ich nicht sagen, aber jedenfalls, die in der

Welt sind. Insofern ist es natürlich sehr interessant zu hören, was Sie beschreiben, auch dass Sie diese Studie gemacht haben und Ergebnisse haben. Wenn die allerdings nicht in irgendeiner Weise verfügbar, das heißt natürlich öffentlich verfügbar sind, sind uns alle Hände gebunden und absehbar dem G-BA auch, daraus etwas zu machen.

Der zweite Punkt, noch mal die konkrete Nachfrage. Für die Frauen - Herr Scheibler hat gesagt: gute Nachricht -, die ein negatives PET haben: Da wäre die spannende Frage: Wie wäre mit denen verfahren worden, wenn man das PET nicht gemacht hätte? Es sind ja offenbar Verdachtsfälle gewesen. Jetzt ist die Frage: Hätte man den Verdacht über andere Verfahren ausräumen können, oder wären die Frauen alle operiert worden, chemotherapiert worden aufgrund von Metastasen, Rezidivverdacht. Ich glaube, das wäre eine sehr wichtige Frage, weil ja genau in dieser Situation, in dem Verzicht auf eine immer aggressiv-invasive Therapie, und zwar denkbar sogar, indem dann für die Patientinnen nach Ihren Daten, wenn ich Sie richtig interpretiere, sogar offenbar ganz erfreulichen, jedenfalls nachteilslosen Verzicht auf diese Therapie, das könnte ja an sich schon durchaus als Vorteil erweisen. Das käme jetzt sehr auf die Qualität der Daten an. Das ist klar. Aber, ich glaube, das wäre noch mal eine sehr wichtige Information, die man da haben könnte.

Andreas K. Buck: Wir haben schon ein Manuskript. Ich schicke das sehr gerne und kurzfristig weiter. Das ist die nächste Publikation, die wir herauschicken werden.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. - Gibt es weitere Punkte, Wortmeldungen?

Klaus Rütther: Es reizt mich, dazu noch einmal Stellung zu nehmen. Gerade die Situation, die Sie angesprochen haben, würde zum Beispiel die verlorenen Patienten aus irgendeiner Studie begründen. Stellen Sie sich vor, es macht einer eine Therapiestudie zu der Rezidivtherapie bei Mammakarzinom und die PET-negativen Patienten werden nicht therapiert. Dann fliegen die alle aus der Studie heraus. Trotzdem wäre es aber sinnvoll, sich diese Daten anzugucken. Das nur mal als Randbemerkung. Die medizinischen Hintergründe können also dazu führen, dass selbst bei einer Verletzung eines Standards das Ansehen der Studie doch sinnvoll sein könnte.

Fülöp Scheibler: Bei so einer Studie würde ich natürlich sehr hoffen, dass die PET-negativen nachbeobachtet werden und nicht rausfliegen, denn sonst können Sie ja gar nichts mehr aussagen.

Andreas K. Buck: Das haben wir gemacht.

Fülöp Scheibler: Das Design, das Herr Windeler gerade vorgeschlagen hat, ist analog zu den Studien zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom. Da ging es ja gerade um die Frage, wenn ich einen negativen PET-Befund habe und dann weniger invasiv weiter versorge, ob ich dann trotzdem das gleichgute Outcome erzielen kann. Problematisch wäre es, wenn Sie bei diesen Patientinnen keine Chemotherapie machen und die Rezidivraten aber deutlich höher sind. Um das zu kontrollieren, muss man gerade die Negativen bis zum Schluss der Studie

nachbeobachten. Wenn Sie das nicht tun, dann haben Sie wirklich ein Problem, denn dann können Sie zu dem gar nichts sagen. Es kann ja sein, dass die nach zwei Monaten alle verstorben sind. Dann können Sie gar nichts mehr sagen.

Klaus Rüter: Ich muss es noch einmal verdeutlichen: Dem imaginären Studiendurchführer geht es darum überhaupt nicht. Dem geht es darum, wie sein Therapeutikum beim Mammakarzinomrezidiv wirkt. Deswegen wird er nur diese Patientinnen weiter anschauen. Diese Situation müssen Sie sich anschauen. Sie haben noch die Vorstellung, dass man sich das diagnostische Verfahren anguckt und man eventuell Therapieeinsparungen machen kann. Aber solche Studien gibt es nicht unbedingt. Viel wahrscheinlicher ist, dass es eine Studie von einem Medikamentenhersteller gibt, der sehen will, wie kann ich Mammakarzinomrezidivpatientinnen am besten behandeln. Das meine ich.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, Herr Rüter, dass man in den meisten Fällen, die ich in den letzten Jahrzehnten mitgemacht habe, mit Studiendaten, die für einen völlig anderen Zweck erhoben worden sind, meistens keine Information über eine völlig andere Fallstellung bekommt. Aus Medikamentenstudien, um das hier zuzuspitzen, werden Sie in der Regel - deswegen guckt man sich am besten diese Studien auch gar nicht an - keine Information über die Accuracy von diagnostischen Tests bekommen und umgekehrt. Insofern macht es sehr viel Sinn, sich in der Bewertung auf Studien zu stützen, die möglichst eine bestimmte Fragestellung verfolgen. Ich glaube, bei der Situation der prognostischen - das war die Idee, die wir verfolgt haben -, die Frage, gibt es überhaupt eine Behandlungsänderung und kann ich etwas in der Langzeitbeobachtung - Langzeit kann vier Monate oder fünf Jahre sein, hängt von der Medikation ab - über die Änderung der Prognose sagen, verschlechtert sich die Prognose dramatisch, das ist ja ein Punkt, den ich angucken kann. Dazu muss man schon Langzeitbeobachtungen machen. Da kommt man nicht drumherum. Langzeitbeobachtungen wird man unter Umständen aufgrund von bestimmten Kriterien, die man für die Qualität der Langzeitbeobachtungen braucht, genau nicht zur Accuracy von diagnostischen Tests sagen können.

Klaus Rüter: Da möchte ich für das Protokoll den Dissens darstellen, weil es uns doch wichtig ist, sich solche Studien, die therapeutische Interventionen angehen, anzugucken. Man ist geradezu dazu gezwungen. Wir haben das ja mal versucht beim Rezidiv von hochmalignen Gliomen. Da geht es darum, zu schauen, welche Studien es eigentlich gibt. Das Problem war da: Es gibt viele Studien, aber das sind ausnahmslos oder zu 98 % Therapiestudien. Das ist eben die Realität. Deswegen können wir es uns, glaube ich, nicht leisten, diese Studien nicht anzugucken. Wir müssen aus diesen Therapiestudien die diagnostische Evidenz herausfiltern. Das ist unsere Aufgabe, jedenfalls die Aufgabe des G-BA.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin mir ehrlich gesagt nicht ganz sicher, ob es die Aufgabe des G-BA ist. Aber die Aufgabe des IQWiG ist, valide Daten für die Bewertung zur Verfügung zu stellen, wenn sich im Einzelfall in einer bestimmten Situation auch aus Therapiestudien solche Daten ableiten lassen. Das wird man im Einzelfall prüfen müssen.

Oder - das ist natürlich eine Situation, die man immer wieder haben mag - wenn in einer bestimmten Situation es überhaupt nichts gibt und man dann sozusagen die Reste zusammenfegen muss und dann meint, dass daraus trotzdem noch irgendetwas zu saugen ist, dann werden wir das auch tun. Nur, als Regelfall zu sagen - das ist genau der Punkt, den ich vorhin schon angesprochen habe -, man muss sich alles angucken, das ist keine Basis für eine strukturierte und irgendwie helfende Bewertung.

Andreas K. Buck: Was ich noch ergänzen kann: Ich denke, es herrscht Einigkeit, dass die Datenqualität, die erforderlich ist, um PET als Regelmaßnahme für die Versorgung beim Mammakarzinom einzuführen, einfach nicht da ist. Die fehlt. Deswegen würde ich vorschlagen, dass wir einfach gemeinsam mit dem IQWiG eine Studie planen, die dieses Wissen hervorbringen wird. Ich kann das mit meiner Studie schon zeigen. Die ist, wie gesagt, auch nicht konform. Aber die zeigt, dass die Methode ein hohes Potential hat. Dass wir das gemeinsam validieren. Da wäre aber die Frage, wie man so etwas finanziert. Wir haben natürlich nicht eine Pharmalobby im Hintergrund, die mit ein paar Millionen so etwas sponsert. Ich denke, die Geräte stehen überall. In den Universitäten sind sie ja da. Die Geräte sind auch finanziert. Es sind keine großen Summen. Sie wollen ja sicher auch ein multizentrisches Design haben. Dann gibt es doch viele Gruppierungen, die sich dieses FDG, das Radiopharmakon einkaufen müssen. Und das sind etwa 400 bis 500 Euro pro Patient. Das ist für viele Abteilungen, die oft kleiner sind als universitäre Abteilungen, schwierig, das einfach aus Bordmitteln zu finanzieren. Welche Möglichkeiten gibt es, dass man gemeinsam mit dem G-BA so eine Studie konstruktiv mit allen Beteiligten aufsetzt, wo das IQWiG sagt, das ist das Design, das wir haben wollen, hier können wir die Evidenz abgreifen, sodass wir dann im G-BA das vermitteln, dass dann für diese Studie die Finanzierung über die normalen Krankenkassen erfolgt? Das ist in den USA Standard. Da gibt es dieses NOPR, wo eben gerade für seltene Indikationen PET finanziert wird, aber nur, wenn diese Daten für wissenschaftliche Auswertungen herangezogen werden. Wäre das ein begehbarer Weg für das, was heute auf der Agenda steht, eben für das Mammakarzinom, um einfach mal einen wesentlichen Schritt weiterzukommen?

Moderator Jürgen Windeler: Erstens. Das IQWiG kann sich, will sich und bietet auch gerne an, sich an der Konzeption solcher Studien in irgendeiner geeigneten Weise zu beteiligen. Wir haben das an verschiedenen Stellen schon gemacht und sind da meistens auch zu guten Ergebnissen gekommen. Wenn wir an solchen Stellen feststellen, was man nicht weiß, und die Lücken der Evidenz, das ist häufig ein großer Teil der Berichte, dann sehen wir uns natürlich ein Stück weit in der Pflicht, jedenfalls konzeptionell daran mitzuwirken, diese Lücken zu schließen. Das als genereller Punkt.

Als konkrete allgemeine Antwort - mehr möchte ich in der Erörterung nicht sagen; ich glaube, das ist nicht der angemessene Ort - möchte ich geben: Es gibt eine Erprobungsregelung, die in § 137 e SGB V beschrieben ist. Der G-BA ist auf dem Weg, ein Verfahren zu etablieren, dass er im Grundsatz solche Erprobungen machen kann. Ob er jetzt diese Indikation mit diesem

Verfahren für eine solche Erprobung für sinnvoll hält, das sind sein Ermessen und seine Entscheidung.

Wenn es keine weiteren Wortmeldungen, auch nach kurzem Innehalten und Nachdenken, gibt - leider ohne Herrn Kotzerke; ich hoffe, dass er nicht immer noch auf dem Weg ist, sondern klugerweise nach Hause gefahren ist, wenn ihn der Schnee irgendwie aufgehalten hat -, möchte ich die Erörterung beenden. Ich danke Ihnen herzlich für Ihre Beiträge, die uns in einigen Punkten ein Stück weitergeholfen haben. Wir bieten Ihnen jetzt noch einen Imbiss an. Ansonsten wünsche ich Ihnen eine angenehme Restadventszeit, eine angenehme Weihnachtszeit und einen guten Übergang ins neue Jahr.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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 7

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

- Buck, Andreas K.
- Hellwig, Dirk
- Kotzerke, Jörg
- Scheidhauer, Klemens



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01J
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln
– vorab per E-Mail –

Ressort	Info	Proj. spr.	Beauf.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Beauf.	Verbleib
IL					GI				
AM					Korim				
NM/V					WV				
VQ					GD				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. CS				

Telefon (+49 (0)551 48857-401
Telefax (+49 (0)551 48857-402
Telefax (+49 (0)551 48857-79
E-Mail office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

EINGEGANGEN

07. Nov. 2012

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

gj/tf

6. November 2012

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-01J „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Mammakarzinom“, Version 1.0 vom 28. September 2012

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

für die Möglichkeit, zu oben genanntem Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns. Unsere Hinweise erstrecken sich auf grundlegende formale sowie spezielle fachliche Aspekte.

Die von Ihnen vorgeschlagene Strukturierung soll nachfolgend berücksichtigt werden. Dadurch ist allerdings unsere inhaltliche Kritik nur beschränkt darstellbar, so dass wir die wesentlichen, klinisch relevanten Punkte voranstellen.

Klinische Rolle der PET- und PET/CT-Diagnostik

Die PET- und PET/CT-Diagnostik im Zusammenhang mit der betrachteten Erkrankungsentität ist unter anderem bei folgenden Fragestellungen wichtig:

- Primärstaging bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (Stadium IIIA),
- Rezidiverkennung / Staging bei Rezidiv,
- Differentialdiagnostik suspekter CT-, Röntgen- oder MRT-Befunde und
- Bestrahlungsplanung.

PET und PET/CT zum Staging und Restaging des Mammakarzinoms sowie zur Therapiekontrolle / zum Therapiemonitoring gelten als diagnostische Verfahren, die in Ergänzung zu anderen Verfahren wie der CT und MRT eingesetzt werden können (s. NCCN Guideline „Breast Cancer“, Version 3.2012). Anders als im hier zur Stellungnahme gestellten Vorbericht dargestellt, gilt die Methodik der PET und PET/CT als eine unverzichtbare Informationsquelle für eine individuell optimierte Diagnostik, Therapieplanung, -durchführung und -nachbeobachtung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, welche fälschlich eingeleitete kostenintensive und nebenwirkungsbehaftete Therapien vermeiden kann.

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in seiner o.g. Guideline, dass Patientinnen in einem Frühstadium des Mammakarzinoms (Stadium I und II) aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer metastasierten Erkrankung nicht mit PET oder PET/CT untersucht werden sollen. Andererseits kommen die Leitlinienautoren zu dem Schluss, dass im Stadium IIIA (T3, N1, M0) eine

iqwig_d06-01j_vorbericht_stellungnahme_dgn_121106.doc



Ganzkörperdiagnostik mit FDG-PET oder FDG-PET/CT berücksichtigt werden soll (Empfehlungsgrad 2b). Insbesondere wird hervorgehoben, dass die PET/CT-Diagnostik dann sinnvoll eingesetzt werden kann, wenn andere Staging-Untersuchungen unklare oder verdächtige Befunde ergeben haben (MS-36). Ferner wird festgehalten, dass FDG-PET/CT eine ähnliche Empfindlichkeit für die Detektion von Knochenmetastasen hat und daher eine Skelettszintigraphie bei positivem Nachweis von Metastasen ersetzen kann (MS-37).

Bei metastasierter Erkrankung (Stadium IV) und rezidivierender Erkrankung wird die FDG-PET bzw. FDG-PET/CT zur Klärung verdächtiger Befunde in der Standardbildgebung empfohlen (MS-40). Im jüngsten Update der NCCN Practice Guideline wird ferner festgehalten, dass eine PET/CT mit dem Radiotracer F-18-Fluorid eine Knochenszintigraphie ersetzen kann (Empfehlungsgrad 2b, BINV-1). Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung wegen der stattgehabten und wieder zu erwartenden Versorgungsengpässe mit den Radiopharmaka für die herkömmliche Skelettszintigraphie. PET/CT kann durchgeführt werden im Stadium IIIA. Ferner kann die FDG-PET/CT bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (> 4 positive axilläre Lymphknoten) und 1-3 positive Lymphknoten der Axilla zur Ganzkörperdiagnostik herangezogen werden.

Nachfolgend finden Sie weitere Kommentare in der von Ihnen präferierten Reihenfolge:

Ausschließliche Betrachtung von Publikationen mit gleichzeitiger Analyse von PET bzw. PET/CT mit einem weiteren Vergleichsverfahren (zusätzlich zu Referenztest)

Gerade die Betrachtung von Evidenzsynthesen mit Zusammenfassung und Vergleich der Ergebnisse von weiteren Untersuchungsmodalitäten (z. B. Tumormarker, CT, MRT oder invasive Diagnostik) ist für die Nutzenbewertung hilfreich. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Evidenzsynthesen kategorisch ausgeschlossen werden, die ausschließlich die Alternativverfahren wie z. B. CT oder MRT analysieren, ohne dass sie gleichzeitig Daten zur PET- oder PET/CT-Diagnostik enthalten. Die verschiedenen Verfahren müssen mit einer quantitativen Informationssynthese zusammenfassend dargestellt werden (z. B. Berechnung kumulativer Sensitivität und Spezifität aus Primärstudien-Ergebnissen). Daher bitten wir um Ergänzung der Literaturdaten zur diagnostischen Testleistung anderer Untersuchungsverfahren.

Fehlende Betrachtung der Rolle der PET- bzw. PET/CT als Basisuntersuchung weiterer PET- bzw. PET/CT-Untersuchungen im Therapie-Monitoring

Einerseits hat die PET- bzw. PET/CT-Untersuchung bei Verlaufsuntersuchungen beispielsweise die Aufgabe, das Vorhandensein eines Rezidivs zu erkennen bzw. auszuschließen. Andererseits liefert die PET-Komponente der Untersuchung weitere Informationen, z. B. über das Ausbreitungsstadium und die metabolische Aktivität eines Rezidivs. Für die (frühzeitige) Beurteilung des Ansprechens auf eine tumorspezifische Therapie, z. B. mit neuen kostenintensiven Medikamenten, zeigen neuere Arbeiten eine zunehmende Bedeutung der FDG-PET als Basisuntersuchung für die Beurteilung des Ansprechens (Wahl et al., J Nucl Med 2009). Daher wird in dem vorliegenden Nutzenbericht eine Betrachtung der PET bei der Rezidiverkennung in der Funktion als Ausgangsbefund (Basis-PET) zur Beurteilung des Therapie-Ansprechens benötigt, sofern nicht die Basis-PET als integraler Bestandteil des Messinstrumentes „PET zum Restaging“ angesehen wird.

Kriterien für akzeptable Primär-Literatur und Evidenz-Synthesen

Die Bewertung der im geplanten Nutzenbericht zu betrachtenden Evidenzsynthesen soll anhand der QUADAS-Methodik (bzw. QUADAS-2-Methodik) erfolgen. Diese Vorgehensweise ist nicht unumstritten, insbesondere beim Einsatz für die Metaanalyse von Studien mit bildgebender Diagnostik (Weber et al., J Nucl Med 2011). Die Bilddaten enthalten aufgrund der räumlichen Darstellung von Struktur und Funktion mehr Informationen als nur das Vorhandensein oder Fehlen einer bestimmten Erkrankung.

Wir befürchten daher, dass der Stand der Wissenschaft der PET-Diagnostik nicht adäquat zusammengetragen wird. Wichtige Primärliteratur bzw. Metaanalysen sind wahrscheinlich nach Ihren Maßstäben für die weitere Betrachtung inakzeptabel, weil es sich zumindest teilweise um eine retrospektive Rekrutierung der Patientenkollektive handelt oder Vergleiche mit weiteren Untersuchungsverfahren wie der MRT fehlen.

Wichtige Studien könnten bei diesem Vorgehen übersehen werden. Wir bitten in diesem Zusammenhang, die Literaturreferenzen in aktuellen Übersichtsarbeiten als Anhalt für relevante Arbeiten zu beachten, da in der Vergangenheit wichtige Literatur bei der Erstellung von Nutzenberichten übersehen wurde.

Parallele Prüfung von Vergleichstechnologien?

Sie akzeptieren nur Primärliteratur, die Vergleichstechnologien in derselben Studie untersucht. Durch diese Beschränkung nehmen Sie sich die Möglichkeit, den verfügbaren wissenschaftlichen Kenntnisstand, z. B. die diagnostische Testgüte der FDG-PET oder Fluorid-PET bei den beauftragten Indikationsfeldern, zusammenzustellen.

Unterscheidung nicht-invasiver und invasiver Verfahren

Die Betrachtung diagnostischer Verfahren muss unter dem Aspekt der Invasivität der einzelnen Methoden erfolgen. Die PET bzw. PET/CT ist nicht-invasiv und nicht ohne gleichzeitige Berücksichtigung von Komplikationsraten bzw. Ablehnungs- und Misserfolgsquoten zu vergleichen.

Kein direkter Nutznachweis wegen fehlender Studien zum Zusatznutzen

Vermutlich gibt es momentan keine Literaturdaten über den Zusatznutzen der PET bzw. PET/CT im Sinne Ihrer formalen Anforderungen (Einfluss der Durchführung einer PET auf patientenrelevante Endpunkte). Umso wichtiger ist es, dass man die Erkenntnisse aus der verfügbaren Literatur nach dem Prinzip der „linked evidence“ zusammenführt. In den USA sowie anderen europäischen Gesundheitssystemen, wie in Italien, ist man so aufgrund der verfügbaren Literatur zur Zulassung der FDG-PET z. B. bei der Diagnostik des M. Alzheimer gekommen.

Wir hoffen, dass wir Ihnen einige Anregungen für die umfassende Bearbeitung des wichtigen Themas geben konnten. Zusammenfassend zeigt der Vorbericht methodische Mängel und Auslassungen. In der vorliegenden Form ist er wenig geeignet, als Grundlage einer Nutzenbewertung des G-BA und als Entscheidungsgrundlage über den Einsatz der PET- und PET/CT in der Krankenversorgung zu dienen. Im Hinblick auf die fragliche Aktualität der bearbeiteten Indikationen und der Fragestellung ist eine Rückfrage beim G-BA und ggf. Revision des Arbeitsauftrages dieses Nutzenberichtes unverzichtbar.

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



Professor Dr. med. Andreas Buck
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg



Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München – Klinik für Nuklearmedizin

Anlagen

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 6. November 2012)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. A. Buck
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. K. Scheidhauer

Literaturverzeichnis

1. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, Version 3.2012.
URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
2. Wahl et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. J Nucl Med 2009; 50:122S-150S
3. Weber et al. Is There Evidence for Evidence-Based Medical Imaging? J Nucl Med 2011; 52:74S-76S

A.1.2 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

- Acikgöz, Özlem
- Neumeyer-Gromen, Angela
- Rüther, Klaus
- Schlottmann, Nicole



Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01K-
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Bundesverband
der Krankenträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

EINGEGANGEN

12. Nov. 2012

Unser Zeichen
Dez. V

Telefon
Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 - [REDACTED]

Telefax
+49 (0) 30 3 98 01 - [REDACTED]

Datum
07.11.2012

Stellungnahme der DKG zum Vorbericht D06-01J "Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Mammakarzinom"

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 Mammakarzinom 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. Für den G-BA steht nicht die „Nutzenbewertung“ (S. 11 des Vorberichts und andernorts) durch das IQWiG im Vordergrund, sondern die „Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten“ (§ 139a SGB V). Dieses

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10623 Berlin
Telefon +49 (0) 30 3 98 01-0
Telefax +49 (0) 30 3 98 01-3000
dkg@mail@dkgev.de · www.dkgev.de

Rue d'Arlon 50
B-1000 Brüssel
Telefon +32 (0) 2 282-0594
Telefax +32 (0) 2 282-0598
europa@dkgev.de

hingegen sollte möglichst umfassend sein und nicht durch Vorab-Einschränkungen begrenzt werden (s.u.).

2. 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 Berücksichtigung der aktuell vorhandenen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse wird so nur eingeschränkt vorgenommen. 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. 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.
In Kapitel 4.1 (S. 17) wird darauf hingewiesen, dass auch „andere Studiendesigns“ infrage kämen. Zwar wird das nicht näher erläutert, jedoch belegt die zitierte Literaturstelle, dass es nur um randomisierte Studien gehen kann. In Kapitel 4.1.2.4 wird eingeräumt, dass bei Fehlen von randomisierten Studien auch auf sogenannte „Controlled Clinical Trials“ – mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung - zurückgegriffen wurde, was jedoch auch zur Evidenzstufe I im Sinne des G-BAs gehört. Die eigentlich vom G-BA zu erwartende Darstellung der besten verfügbaren Evidenz kann auf diese Weise nicht geleistet werden.
3. In Kapitel 4.1.2.3 wird darauf hingewiesen, dass „eine Änderung im Patientenmanagement allein ... keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts“ darstelle; die dann genannten Ausnahmen beinhalten jedoch nicht die wichtige Konstellation, dass der Nutzen der Management-Änderung, zu der die PET/CT geführt haben mag, bereits in anderen, nicht mit der PET/CT in Zusammenhang stehenden Studien nachgewiesen wurde (sog. „Linked Evidence“).
4. Kap. 4.4.3 (S. 29): Ein Wechsel des verwendeten Instruments zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien ist gerade in diesem Zusammenhang als problematisch anzusehen, insbesondere bei Fehlen von Erläuterungen. Dieses sollte im Abschlussbericht entweder ergänzt oder ggf. geändert werden.
5. Kap. 4.5.1.1 (S. 30): Der Ausschluss von Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, ist mit dem Auftrag des G-BA zur Darstellung der besten verfügbaren Evidenz nicht vereinbar. Im Abschlussbericht sollten ggf. diese Studien dargestellt werden, wobei ein Hinweis auf die fehlende Übereinstimmung mit den IQWiG-Zielgrößen nicht schädlich ist.
6. Kap. 5.6.2.1 (S. 100): Ungeachtet der Berechtigung, die MRT-Angaben einer Studie nicht zu berücksichtigen, da „der Unterschied zu den Werten der PET/CT größer 15%“ war, wäre es für den G-BA sinnvoll, diese Daten dennoch zu kennen, wobei ein Hinweis auf die vom IQWiG gesehene Problematik nicht schädlich wäre. Gleiches gilt für die Darstellung der Ergebnisse der Studie Dose-Schwarz (2010). Wir bitten darum, auch diese Ergebnisse unter Verweis auf die Einschränkungen im Abschlussbericht zu berücksichtigen.

7. Kap. 5.6.2.3 (S. 120): Fehlende Angaben zum Cut-off-Wert der PET sind kein Grund, die Übertragbarkeit der Ergebnisse einer Studie auf den deutschen Versorgungstext anzuzweifeln. Stattdessen wäre ohnehin eine Nachfrage bei den Autoren, die nach unserer Erfahrung immer eine sehr hohe Rücklaufquote hat, sinnvoll.
8. Kap. 5.6.2.4 (S. 131): Bei der Darstellung der Studie von Kumar (2009) fehlt das Ergebnis des McNemar-Tests. Wir bitten um entsprechende Ergänzung im Abschlussbericht.
9. Kap. 5.7.1.4 (S. 131): Wie in anderen Abschlussberichten zuvor werden in Hinblick auf selbst gesteckte Kriterien die Ergebnisse von Evidenzsynthesen nicht im Bericht dargestellt. Der G-BA hat jedoch ein dezidiertes Interesse gerade an diesen Informationen. Aus der Beschreibung der Studien wird deutlich, dass zumindest die Ergebnisse der Evidenzsynthese Pan (2010) berücksichtigt werden sollte. Wir bitten, dieses in den Abschlussbericht aufzunehmen.
10. Bei Ihrer Bewertung diagnostischer Tests berufen Sie sich auf die „Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme“, die „Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht zieht“. Dieser Sichtweise habe sich die Verfahrensordnung des G-BA angeschlossen. Wie bereits mehrfach von uns angemerkt, ist dies nicht der Fall und ist dem von Ihnen zitierten 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA auch nicht zu entnehmen.

Wir erachten die Beteiligung von klinischen Sachverständigen in Bezug auf den gesamten Bericht für unerlässlich. Insbesondere die Studienauswahl und Ergebnisinterpretation sollten unter onkologischer, gynäkologischer, strahlenmedizinischer und nuklearmedizinischer Fachbegleitung erfolgen. Aus dem vorliegenden Vorbericht ist leider nicht ersichtlich, ob dies der Fall war. Wir bitten Sie zukünftig bereits im Vorbericht Informationen zu beteiligten Sachverständigen darzulegen.

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
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin



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



Ö. Acikgöz, Ärztin
Referentin
Dezernat Medizin



Dr. med. A. Neumeyer-Gromen
Referentin
Dezernat Medizin