

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag D06-01A
Version 1.0
Stand: 10.01.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01A

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „D06-01A: *Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen*“ wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 1.0. veröffentlicht. Der Berichtsplan ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	5
2 Würdigung der Stellungnahmen.....	6
2.1 Dokumentation im Vorbericht.....	6
2.2 Goldstandard	7
2.3 Interims-PET	8
2.4 Verweis auf bisher unpublizierte Studien.....	8
2.5 Studienendpunkte.....	9
2.6 Studienarten.....	10
2.7 Subgruppenanalysen.....	10
2.8 Weiterentwicklung von Therapieregimen	11
3 Literatur.....	11
4 Dokumentation der Stellungnahmen.....	12
4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	12
4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	16
4.2.1 Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe (DHL)	17
4.2.2 Deutsche Hodkin Studiengruppe (DHSG)	19
4.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG).....	25
4.2.4 Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG).....	29
4.2.5 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	31
4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen.....	34
4.3.1 Herr Prof. Dr. Dieter Körholz	35
5 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DHL	Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe
DHSG	Deutsche Hodkin Studiengruppe
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 20.09.2007 wurde der vorläufige Berichtsplan „D06-01A: Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“ in der Version Nr. 0.1 vom 12.09.2007 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 18.10.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften, Institutionen und Einzelpersonen (siehe Tabelle 1) form- und fristgerecht abgegeben.

Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu Änderungen in der Version 1.0 des Berichtsplans.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die 6 eingegangenen Stellungnahmen (siehe Abschnitt 4) betreffen inhaltliche und methodische Aspekte des Berichtsplans. Diese werden in den folgenden Abschnitten gewürdigt. Folgende Aspekte wurden in den Stellungnahmen diskutiert: (1) Dokumentation, (2) Goldstandard, (3) Interims-PET, (4) Verweis auf bisher unpublizierte Studienergebnisse, (5) Endpunkte, (6) Studienarten, (7) Subgruppen und (8) Weiterentwicklung von Therapieregimen.

2.1 Dokumentation im Vorbericht

In einer Stellungnahme wird angeregt, dass die Literatur, die aus den Stellungnahmen an den G-BA stammt, in der Literaturliste des Vorberichts kenntlich gemacht werden sollte.

Konsequenz: Diese Anregung wird im Vorbericht umgesetzt.

Des Weiteren wird darauf hingewiesen, die Evidenzklassifizierung der berücksichtigten Studien im Endbericht nach den derzeit gültigen Evidenzstufen des G-BA abzubilden.

Konsequenz: Diese Anregung wird im Abschlussbericht umgesetzt.

Die vom G-BA eingeholten und an das IQWiG übermittelten Stellungnahmen sollten laut einer Stellungnahme in ihren wesentlichen Aussagen kurz zusammenfassend dargestellt werden.

Konsequenz: Dieser Vorschlag wird nicht umgesetzt, da dies nicht Gegenstand der Beauftragung ist und auch nicht der Methodik bei der Berichterstellung entspricht.

Einer Stellungnahme ist zu entnehmen, dass die Prüfung und Darstellung der medizinischen Notwendigkeit entsprechend §20 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA im Bericht vorgesehen sein sollte.

Nach § 27 SGB V ist eine medizinische Maßnahme notwendig, wenn sie eine Krankheit erkennen, heilen, ihre Verschlimmerung verhüten oder Krankheitsbeschwerden lindern kann. Dies impliziert zunächst einmal zentrale Aspekte des Nutzens, nämlich die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Der Begriff der Notwendigkeit geht allerdings über den Begriff des Nutzens hinaus. Der Nachweis des Nutzens ist demnach eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für den Nachweis der Notwendigkeit. Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit beruht (a) auf der Art und dem Ausmaß des ggf. belegten Nutzens bzw. Zusatznutzens sowie (b) darauf, ob dieser Nutzen bzw. Zusatznutzen allein durch die zu bewertende Intervention erzielt werden kann. Da die PET (bzw. PET/CT) im Vergleich zu allen in den Studien verwendeten diagnostischen (Standard-)Verfahren untersucht wird, ist sowohl die Prüfung des Zusatznutzens, als auch der Vergleich zu aktuell vorhandenen (diagnostischen) Alternativen Teil der Bewertung durch das Institut.

Konsequenz: Aus der im Berichtsplan V0.1 vorgeschlagenen Methodik sind alle Ergebnisse, die der G-BA zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit benötigt, in den Ergebnissen des Berichts enthalten. Es bedarf daher keiner Änderung der methodischen Vorgehensweise.

Der Begriff des „Verzerrungspotentials“ wird mit den beiden Ausprägungen „hoch“ und „niedrig“ im Kapitel 4.4.1 des Berichtsplans eingeführt. Da dieser Begriff bisher nicht im Methodenpapier des IQWiG niedergelegt ist, müsse nach Aussage einer Stellungnahme eine Kriterienliste dargestellt werden, die für die Bewertung des Verzerrungspotentials verwendet wird.

Diese Frage kann so verstanden werden, dass die Stellungnehmenden die Kriterien für die Bewertung des Verzerrungspotenzials gerne in einen Score gefasst hätten, bei dem eine Bewertung jenseits eines definierten Grenzwerts zur Einschätzung „hohes Verzerrungspotenzial“ bzw. umgekehrt „niedriges Verzerrungspotenzial“ führt. Eine empirische Untersuchung von Jüni et al. [1] hat jedoch gezeigt, dass die Verwendung von Scores zur Einschätzung der Studienqualität irreführend sein kann. Auf der Grundlage dieser Arbeit wird heutzutage die Studienqualität anhand von a priori vorgegebenen Kriterien nur noch beschrieben und - unter Berücksichtigung der Fragestellung - eine allgemeine Einschätzung für das Ausmaß des Verzerrungspotenzials abgegeben. Die Kriterien, anhand derer das Verzerrungspotenzial bewertet wird, sind bereits im Berichtsplan V0.1 im Abschnitt 4.4.1 festgelegt. Im Vergleich zu bereits publizierten Berichten des Instituts, in denen das Verzerrungspotenzial als „Qualität“ mit den Ausprägungsmöglichkeiten „keine erkennbaren Mängel“, „leichte Mängel“ und „grobe Mängel“ (sowie „unklar“) beschrieben wurde, entsprechen die beiden Kategorien „keine erkennbaren Mängel“ und „leichte Mängel“ einem „niedrigen Verzerrungspotenzial“, die Kategorie „grobe Mängel“ einem „hohen Verzerrungspotenzial“.

Konsequenz: Es besteht kein Änderungsbedarf für die Methodik des Berichts

2.2 Goldstandard

Eine Stellungnahme weist darauf hin, dass die FDG-PET in der Regel als so genannter „add-on“ Test zum bestehenden diagnostischen Workup durchgeführt wird, so dass z.B. bei der Stagingdiagnostik es als ausreichend erscheint, nur Befunde mit negativer Standarddiagnostik und positiver PET-Diagnostik zu verifizieren. Dabei wird auf die Arbeit von Bossuyt et al. verwiesen [2].

Bei der Vorgehensweise in der angesprochenen Publikation handelt es sich um einen Vorschlag für ein „effizientes Studiendesign“, bei dem nur Patienten mit negativem konventionellen Staging weiteruntersucht werden und eine volle Verifikation des „wahren Zustands“ erhalten, um zu ermitteln, wieviele „falsch negative“ Diagnosen (aufgrund des konventionellen Staging) durch das neue diagnostische Verfahren zusätzlich als „richtig positiv“ entdeckt werden. Diese Vorgehensweise ist im Kontext des vorliegenden Berichts nur bedingt hilfreich, da PET in der Regel zu einem „Upstaging“ der Patienten führt. Daher

muss auch bei Patienten mit positivem konventionellen Staging (außer dem am meisten fortgeschrittenen Stadium) untersucht werden, ob PET (oder PET/CT) verglichen mit konventionellem Staging zusätzliche Herde entdeckt, die ggf. ein weiter fortgeschrittenes Lymphomstadium bedeuten.

Konsequenz: Wie bereits im Berichtsplan 0.1 beschrieben wird der jeweilige Referenzstandard der eingeschlossenen Studie betrachtet. Die Qualität dieses Standards ergibt sich aus dem Vergleich der verschiedenen Standards in den unterschiedlichen Studien. Eine Änderung der Methodik des Berichtsplans ist daher nicht notwendig.

Den Goldstandard betrifft ein weiteres Argument aus einer Stellungnahme: Als „Goldstandard“ gelte im Indikationsbereich der malignem Lymphome die Biopsie. Aus ethischen und technischen Gründen seien meist jedoch nicht sämtliche Befunde mittels Biopsie zu sichern. Ersatzweise müsse daher ggf. eine definitive Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebender Verlaufskontrollen (Regression / Progress von Herden) bzw. der klinische Verlauf akzeptiert werden.

Die Problematik um den unvollständigen Goldstandard wurde im Berichtsplan V0.1 insofern berücksichtigt, dass darauf verzichtet wurde, einen definitiven Referenzstandard zu benennen [z.B. 4.2.1.2. „es erfolgt keine Eingrenzung auf einen bestimmten Goldstandard“].

Vielmehr soll bewertet werden, inwieweit es den verschiedenen Forschergruppen gelungen ist, einen möglichst guten Referenzstandard zu etablieren. Unter 4.2.2.2 wurden deshalb Kriterien angeführt, die i.a. an einen Referenzstandard gestellt werden und anhand derer der in den Studien „gewählte Referenzstandard“ bewertet wird.

Konsequenz: s.o.

2.3 Interims-PET

In mehreren Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass durch ein Therapiemonitoring (mittels PET bzw. PET/CT) beispielsweise nach 2 Zyklen Chemotherapie die Toxizität der weiteren Behandlung in einigen Fällen deutlich reduziert werden könnte. Daher wird angeregt, diese Fragestellung in die Bewertung des Berichts aufzunehmen.

Konsequenz: Der Vorschlag ist eine sinnvolle Erweiterung der Fragestellung und wird in den Berichtsplan V1.0 aufgenommen. Die von den Stellungnehmenden zitierte Literatur zu diesem Argument fließt in den Screeningprozess ein.

2.4 Verweis auf bisher unpublizierte Studien

In einer Stellungnahme wird auf das Protokoll der EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group hingewiesen. In diesem Protokoll zur Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom wird auf der Basis von Routine-MRT/CT und PET die Zuweisung der Patienten zu

den Stadien vorgenommen und durch Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie die Indikation für eine konsolidierende Strahlentherapie gestellt. Damit soll eine erhebliche Reduktion der bisherigen Behandlungsintensität (Toxizität) erreicht werden.

Das Protokoll weist zum Einen auf die Fragestellung der Interims-PET hin (vgl. Abschnitt 2.3). Zum anderen gibt diese Stellungnahme einen Hinweis auf laufende Studien der EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group. Laut Protokoll sind erste Ergebnisse dieser Studie ab dem 29.11.2011 zu erwarten.

Konsequenz: siehe Abschnitt 2.3

In einer Stellungnahme wird auf die 2. Interims-Analyse der HD-15 Studie verwiesen. Die noch unpublizierten Ergebnisse dieser Auswertung wurden dem Institut zur Verfügung gestellt.

Konsequenz: Diese Referenz wird in den Screeningprozess eingeschlossen und in die Bewertung aufgenommen, falls die Studie den Einschlusskriterien des Berichts entspricht.

2.5 Studienendpunkte

Zwei Stellungnahmen verweisen in identischem Wortlaut auf die Notwendigkeit einer breiteren Definition der patientenrelevanten Endpunkte. So wird beispielsweise vorgeschlagen, auch das rezidivfreie Überleben bei Toxizitätsreduktion als Endpunkt in die Bewertung aufzunehmen.

Andere Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Änderungen im klinischen Management werden wie unter Punkt 4.1.2.3. aufgeführt berücksichtigt. Patientenrelevante Zielgrößen bei Fryback und Thornbury sind Auswirkung auf das Denken des Arztes (Stufen 3 + 4), wie auch Auswirkungen auf das Outcome des Patienten (Stufe 5), beides im Vergleich von verschiedenen diagnostischen Algorithmen [3]. Das rezidivfreie Überleben bei einer Toxizitätsreduktion durch Bestrahlung einer geringeren Anzahl an Patienten wäre daher ein patientenrelevanter Endpunkt.

Konsequenz: Der vorgeschlagene Endpunkt wird bereits mit der in Version 0.1 vorgeschlagenen Methodik erfasst. Es sind daher keine Änderungen der Methodik notwendig.

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass eine direkte Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte durch ein diagnostisches Verfahren nicht möglich sei, da diese ausschließlich von der durchgeführten Therapiestrategie abhängen. Eine diagnostische Methode könne daher anhand ihrer Befunde nur indirekt in Form einer therapeutischen Konsequenz patientenrelevante Endpunkte beeinflussen.

Diese Einschätzung wird nur bedingt geteilt: Bei der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen können immer nur Strategien geprüft werden. Dies ist eine wesentliche

Rationale für das Intention-to-treat- bzw. Intention-to-screen-Prinzip. Es impliziert, dass solche Strategien in aller Regel mehrere Komponenten umfassen, die zwar (teilweise) jeweils einzeln betrachtet werden können (z.B. die verschiedenen Komponenten einer Screening-Strategie), letztlich dann aber doch wieder zusammenfassend bewertet werden müssen. Dass zur Nutzenbewertung diagnostischer Strategien auch die Bewertung der aus den Ergebnissen der zu prüfenden Tests resultierenden Konsequenzen gehören, ist Standard der EbM für diesen Bereich [4,5].

Konsequenz: Bei nicht-Vorhandensein entsprechender vergleichender Studien werden wie im Abschnitt 4.2 des vorläufigen Berichtsplans beschrieben, auch Studien und Übersichten zur diagnostischen Güte recherchiert und bewertet. Es sind daher keine Änderungen der Methodik notwendig.

2.6 Studienarten

Zwei stellungnehmende Institutionen merken an, dass die unter E4a vorgesehene Beschränkung auf randomisierte bzw. prospektiv nichtrandomisierte kontrollierte Studien nur dann vorgenommen werden sollte, wenn eine ausreichende Anzahl von Studien dieser Art identifiziert werden kann.

Die Wirksamkeit bzw. der Nutzen einer Intervention kann nach aktuellem Standard der EbM nur durch prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit (proVIS) verlässlich geprüft werden (vgl. z.B. [6]). Für das Teilziel 2.1 des Berichts ist daher nur dieser Studientyp angemessen. Für das Teilziel 2.2 läßt sich auch aus retrospektiven Studien Evidenz generieren.

Konsequenz: Der Vorschlag wird insofern berücksichtigt, dass für Teilziel 2.2 (Accuracy) nun auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.

2.7 Subgruppenanalysen

In einer Stellungnahme wird festgestellt, dass verschiedene Lymphom-Entitäten unterschiedliches Anreicherungsverhalten der PET zeigen. Idealerweise werde das unterschiedliche Anreicherungsverhalten bereits im Design der klinischen Studien zur Wertigkeit des PET berücksichtigt.

Konsequenz: In dem Ausmass, wie das unterschiedliche Verhalten von Lymphomen bei der Anreicherung mit Markern im Studiendesign nicht berücksichtigt wurde, schwächt das die Aussagekraft der Studien. Dieser Aspekt wird in der Gesamtbewertung eingehen.

Darüber hinaus wurden im vorläufigen Berichtsplan unter Abschnitt 4.5.4. Subgruppen-Analysen angeführt. Wenn die Daten aus den vorhandenen Studien Untergruppenanalysen ermöglichen, sollen separate Analysen nach Krankheitsentitäten durchgeführt werden.

2.8 Weiterentwicklung von Therapieregimen

In einer Stellungnahme wird angeregt, zu untersuchen, in wieweit PET oder PET/CT Einfluss auf die Weiterentwicklung von Therapieregimen bei dieser Erkrankung hat bzw. haben kann.

Diese Frage ist nicht Bestandteil des Auftrags an das IQWiG. Der Nutzen der PET zur Weiterentwicklung von Therapieregimen sollte andernorts bewertet werden.

Konsequenz: Diese Fragestellung wird im Rahmen des Berichts nicht untersucht.

3 Literatur

1. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999; 282(11): 1054-1060.
2. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. BMJ 2006; 332(7549): 1089-1092.
3. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.
4. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454): 1490
5. MSAC. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies [online]. Letztes Update 2005 [Zugriff am: 6 Dec. 2007];
gelesen unter:
[http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FAC A257161001F1389/\\$File/guidelines2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FAC A257161001F1389/$File/guidelines2.pdf).
6. Windeler J. Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen: Begriffsdefinitionen und Einführung
Dokumentation des ersten gemeinsamen Workshops von GFR und IQWiG am 4. September 2007 in Berlin [online]. Letztes Update 2007 [Zugriff am: 13 Dec. 2007];
gelesen unter: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/DLR_Nutzenbewert_07-11-22_Druckversion.pdf.

4 Dokumentation der Stellungnahmen

4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
DLH	Dr. Holtkamp	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DHSG	Prof. Dr. Dietlein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DKG	Dr. Schlottmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Brenske	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Schorn	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DKG	Dr. Manz	–	–	–	–	–	–	–	–
KBV	Dr. Rheinberger	–	–	–	–	–	–	–	–
	Dr. von Pritzbuere	–	–	–	–	–	–	–	–

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Prof. Dr. Körholz	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

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

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

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

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

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

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

4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

4.2.1 Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe (DHL)

Autorin:

Dr. Ulrike Holtkamp

Adresse:

Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe (DHL)
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn

Zur aktuellen Situation:

Es ist für Betroffene nicht nachvollziehbar, dass ihnen zurzeit in bestimmten Fällen die PET als „Selbstzahlerleistung“ angeboten wird. Als medizinische Laien, die ihrem Arzt vertrauen, müssen sie davon ausgehen, dass ihr Arzt in *ihrem speziellen Fall* einen Stellenwert in der PET sieht.

Für Lymphom-Betroffene ist des Weiteren nicht nachvollziehbar, dass die PET im stationären Bereich durchgeführt werden kann, während sie im ambulanten Bereich keine Leistung der Gesetzlichen Krankenkasse ist. Der medizinische Stellenwert der PET kann wohl kaum abhängig von dem Faktor sein, ob die Untersuchung ambulant oder stationär durchgeführt wird.

Eine PET-Untersuchung kann insbesondere sinnvoll zum Einsatz kommen in Fällen, in denen von einer Biopsie aus anderen Gründen ausdrücklich abgeraten wird. Bei indolenten Lymphomen mit Verdacht auf sekundäre Transformation oder bei schwer zuzuordnendem Befall kann eine PET hilfreich sein, um das zu biopsierende Areal genauer zu bestimmen (siehe Fallbeispiel).

Die Verbesserung der diagnostischen Sicherheit hat Einfluss auf die Therapie („therapeutic efficacy“), während durch Reduzierung der diagnostischen Unsicherheit die Lebensqualität der Betroffenen steigt („patient outcome efficacy“), ebenfalls siehe Fallbeispiel.

Zu 4.1.2.1 Population:

Studien und Subgruppenanalysen, die sich auf die Gesamtheit der Patienten mit malignen Lymphomen beziehen, erscheinen nicht Ziel führend, da sich die verschiedenen Lymphom-Entitäten unterschiedlich verhalten. Insofern ist eine gesonderte Betrachtung nötig.

Zu 4.1.2.4. Studientypen

Ist die Datenlage auf einer bestimmten Evidenzstufe nicht ausreichend – dies ist insbesondere bei gesonderter Betrachtung seltener Lymphom-Subentitäten zu befürchten - muss auf die nächste Evidenzstufe ausgewichen werden.

Fallbeispiel:

Patientin, Jahrgang 1979, gesetzlich versichert

Erstdiagnose Nov. 2003 eines großzellig-diffusen Lymphoms im rechten Tibiakopf

Therapie: High-CHOEP21 plus Bestrahlung

Bei einer Nachsorgeuntersuchung im April 2007 wurden in der Kernspinuntersuchung „leicht zunehmende kleinfleckige Markraumveränderungen“ entdeckt, die verdächtig auf ein Rezidiv waren. Eine invasive Biopsie kam zur Befundklärung nicht in Frage, da die Veränderungen diffus verteilt und zu klein waren.

Die von der Patientin daraufhin selbst finanzierte PET-Untersuchung erbrachte einen negativen Befund. Dies führte bei der Patientin zu einer großen psychischen Entlastung.

Die Betroffene erläutert ihre Entscheidung, die PET selbst vorzufinanzieren, wie folgt:
„Ich habe die PET so schnell wie möglich durchführen lassen, um schnell Klarheit darüber zu bekommen, was dieser Fleck bedeutet im Hinblick auf weitere Behandlungen, *und weil ich es nicht ausgehalten hätte, noch länger zu warten. Die drei Wochen Wartezeit waren psychisch belastend genug.*“ [Hervorhebung durch Verfasserin]

Im Oktober 2004 war die bei gleicher Fragestellung durchgeführte PET-Untersuchung von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen worden. Für die Patientin ist unbegreiflich, warum bei gleicher Sachlage so unterschiedlich entschieden wird.

4.2.2 Deutsche Hodkin Studiengruppe (DHSG)

Autor:

Prof. Dr. Markus Dietlein

Adresse:

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
- Stellungnahme zum Berichtsplan D06 – 01A
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

DHSG Studienleitung

Leiter: Prof. Dr. V. Diehl
Sekretär: Prof. Dr. A. Engert
Studienzentrale: Dr. U. Paulus
Dr. B. Pfistner
Tel: +(49) 221-478-6032 / -3555
Fax: +(49) 221-478-6311
E-mail: DHSG@biometrie.uni-koeln.de

Köln, 13. Dezember 2007

vorab per Email incl. Literatur

Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) zum Berichtsplan (vorläufige Version) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag D06-01A: PET und PET/CT bei malignen Lymphomen

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) möchte zu dem vorläufigen Berichtsplan folgende Stellungnahme abgeben:

1. Anmerkungen unter Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Der Auftrag zur Bewertung des Therapieansprechens in Kapitel 2.1 des Berichtsplans sollte explizit um das frühe Therapiemonitoring nach 2 Zyklen Chemotherapie erweitert werden. Aus dem Kapitel 4.2.2.1 (Populationen) wird deutlich, dass sich die Bewertung des Therapieansprechens in der vorliegenden vorläufigen Version des Berichtsplans (veröffentlicht am 20.09.2007) auf „Patienten nach Behandlung zur Erfassung des Therapieansprechens“ beschränkt. Diese Limitierung ist nach den Studienlage nicht mehr gerechtfertigt. Das Kapitel 4.2.2.1 ist um die Population „Patienten während der Behandlung zur Erfassung eines frühen Therapieansprechens und nach Behandlung zur Erfassung eines Therapieansprechens“ zu erweitern.

Diese Erweiterung ist für Patienten mit einem Hodgkin Lymphom ganz besonders wichtig, da in den Jahren 2008 – 2012 die PET nach 2 Zyklen Chemotherapie (PET-2) in den Therapieoptimierungsstudien der DHSG HD16 und HD18 eingesetzt

werden wird und erfahrungsgemäß etwa 60-70% der Hodgkin-Patienten in den Therapieoptimierungsstudien behandelt werden.

Für die Auftragsweiterung um das Therapiemonitoring durch die FDG-PET während der Chemotherapie existieren gute wissenschaftliche Daten: In einem gemischten Kollektiv von 47 Hodgkin und Non Hodgkin Lymphom Patienten sahen Kostakoglu et al. (2006) bei allen 31 PET negativen Patienten das Erreichen einer kompletten Remission über eine mediane Beobachtungszeit von 26 Monaten bereits nach einem Zyklus Chemotherapie. Hutchings et al. (2005) untersuchten 85 Hodgkin Lymphom Patienten nach 2-3 Zyklen Chemotherapie (ABVD). Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien wurde eine prognostische gute Differenzierung des progressionsfreien Überlebens durch PET gezeigt. Alle sechs PET positiven Patienten in fortgeschrittenen Stadien rezidierten innerhalb von 2 Jahren. Zinzani et al. (2006) untersuchten 40 Hodgkin Lymphom Patienten nach 2 Zyklen Chemotherapie (ABVD): Bei allen 28 PET negativen Patienten konnte nach der initialen Behandlung eine komplette Remission (CR) erreicht werden. In einer prospektiven Studie von Hutchings et al. (2006) waren 61 Hodgkin Lymphom Patienten nach 2 Zyklen (ABVD) in der PET negativ. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten zeigten 58/61 der PET negativen Patienten ein progressionsfreies Überleben, während 13 von 16 PET positiven Patienten rezidierten oder verstarben. Durch das prospektive Design ist die Studie von Hutchings et al. (2006) am besten geeignet, das diagnostische Potential der FDG-PET – auch im Vergleich zur CT - nachzuweisen. Das Subkollektiv der fortgeschrittenen Stadien wurde von Gallamini et al. (2006) ebenfalls nach 2 Zyklen Chemotherapie (ABVD) untersucht: Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von etwa einem Jahr zeigten 18/20 PET positive Patienten einen Progress, während 85/88 PET negative Patienten eine dauerhafte CR erreichten.

In einer ersten Studie von Dann et al. (2006) wurde die Chemotherapie von Hodgkin Lymphom Patienten in ungünstigen oder fortgeschrittenen Stadien bei 43 PET negativen Patienten nach 2 Zyklen BEACOPP esk. auf weitere 4 Zyklen BEACOPP std. reduziert. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten zeigten 42/43 ein ereignisfreies Überleben. Bei den 11 PET positiven Patienten nach 2 Zyklen BEACOPP esk. wurden weitere 4 Zyklen BEACOPP esk. appliziert, so dass bei 8/11 Patienten ein ereignisfreies Überleben erreicht werden konnte.

Durch die frühzeitige prognostische Differenzierung der Patienten ist die Durchführung der PET nach zwei Zyklen Chemotherapie mittlerweile klinische Routine (Juweid et al. (2007), Jost (2007)).

Die verschiedenen Kategorien des Nutzen nach Fryback and Thornbury und (1991) sind im Berichtsplan dargestellt. Im Kapitel 4.1 wird die Ermittlung des patientenspezifischen Nutzens aber ausschließlich über den Vergleich verschiedener diagnostischer Algorithmen untereinander definiert. Auch in Kapitel 4.1 sollte eine breitere Definition des Nutzens gewählt werden. So definiert beispielsweise die HD15-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe als Endpunkt der FDG-PET das rezidivfreie Überleben bei einer Toxizitätsreduktion, indem weniger Patienten bestrahlt werden. Es wurden hingegen keine Sensitivitäten / Spezifitäten der FDG-PET und der CT gegeneinander verglichen. Vielmehr war in der HD15-Studie die CT definitionsgemäß (Einschlusskriterium Restgewebe in der CT $\geq 2,5$ cm) pathologisch.

2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten

Für die Patientengruppe nach Abschluss der Chemotherapie zur Erfassung des Therapieansprechens und zur Entscheidung über eine zusätzliche Strahlentherapie bei partieller Remission hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG) den Bericht zur 2. Interimsanalyse erstellt (Kobe et al. 2007), der nach Rekrutierungsende von HD15 Ende des Jahres 2007 beim Journal of Clinical Oncology (JCO) eingereicht werden wird. Basierend auf 216 Patienten mit PET-negativem Restgewebe $\geq 2,5$ cm in der CT ergab sich nach 12 Monaten ein negativer prädiktiver Wert der PET von 0,958 bei einem 95% Konfidenzintervall (0,931; 0,985). Die Ergebnisdaten der 2. Interimsanalyse werden mit der angestrebten Vollpublikation im JCO identisch sein.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. M. Dietlein

Koordinator PET / Nuklearmedizin sowie Studienkommissionsmitglied der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

1. Wissenschaftliche Literatur (in digitaler Form als pdf-Dateien auf beiliegender CD und per Email vom 16. Oktober 2007)

Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007 Feb; 109(3): 905-909

Gallamini A, Rigacci L, Francesco M et al. The predictive value of positron emission tomography scanning after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91(4):475-481

Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2006 Jan; 107(1): 52-59

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1160-1168

Jost L (ESMO Guidelines Working Group). Hodgkin's disease: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Supplement 2): ii53-ii54

Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imagins subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *JCO* 2007 Feb; 25(5): 1-8

Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006 Dec; 107(11): 2679-2687

Zinzani PL, Tani M, Fanti S et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1296-1300

2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten (in digitaler Form als pdf-Dateien auf beiliegender CD und per Email vom 16. Oktober 2007)

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Plütschow A, Eich H, Fuchs M, Goßmann A, Pfistner B, Diehl V, Engert A sowie Autoren der beteiligten PET-Einrichtungen. FDG-PET zur Untersuchung von Restgewebe nach Ende der Chemotherapie von Hodgkin Lymphomen. - Bericht über die zweite Interim-Analyse der PET-Fragestellung der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien (Mai 2007)

4.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Autoren:

Dr. Nicole Schlottmann

Dr. Michael Brenske

Dr. Kai Schorn

Adresse:

DKG e.V.

Wegelystr. 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01A>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

Unser Zeichen

V/ Dr. Scho/Dr. Bre

Telefon

Durchwahl +49 (0) 30 39801 - 1523

Telefax

+49 (0) 30 398 01 - 3510

Datum

11.10.2007

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Berichtsplan D06-01A „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“

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

für die Möglichkeit zum oben genannten Berichtsplan Stellung zu nehmen bedanken wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der PET-Diagnostik bei malignen Lymphomen beauftragt. Mit dem Berichtsplan D06-01A stellen Sie das, für diesen Auftrag geplante methodische Vorgehen, zur öffentlichen Diskussion. Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), als eine Trägerorganisation des G-BA, nimmt hierzu wie folgt Stellung:

Das Institut hat obigen Auftrag erhalten, um dem G-BA eine Entscheidungsgrundlage für folgende Fragestellungen zu liefern:

1. Stationäre Versorgung (Antrag gem. 137c SGB V)
Beurteilung der Erforderlichkeit der Methode unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse
2. Ambulante Versorgung (Antrag gem. 135 SGB V)
Zulassung der Methode bei Anerkennung des Nutzens für die vertragsärztliche Versorgung

Insbesondere zur Beantwortung der ersten Fragestellung ist es notwendig, dass das Institut möglichst umfassend den aktuellen Wissenstand zur PET-Diagnostik bei der zu prüfenden Indikation darstellt und bewertet. Das Institut sollte es daher vermeiden, durch eine zu strikte Nutzendefinition die Recherche und Darstellung von Studien bereits vorab zu eng einzugrenzen. Unter dieser Maßgabe erlauben wir uns, nachfolgende Anmerkungen in das Stimmnahmeverfahren einzubringen, wobei Ihnen eine Reihe von Aspekten auch schon im Rahmen der Auftragskonkretisierung als Hinweise zugeleitet worden waren:

- 26 -

- 1) Die unter E4a vorgesehene Beschränkung auf randomisierte bzw. prospektiv nichtrandomisierte kontrollierte Studien sollte nur durchgeführt werden, wenn eine ausreichende Anzahl von Studien dieser Art identifiziert werden können. Ansonsten wären auch solche Studien niedrigerer Evidenzstufen einzubeziehen, die Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwieweit die PET geeignet ist, das Tumorstadium des Patienten genauer zu bestimmen (siehe hierzu auch 5.).
- 2) Grundsätzlich sollte der Bewertungsmaßstab des IQWiG berücksichtigen, dass es sich bei den Lymphomen um seltene Erkrankungen (siehe www.eurordis.org) handelt, so dass die vorab definierten Anforderungen an die Studienqualität nicht unrealistisch hoch angesetzt werden sollten.
- 3) Bei der Studienbewertung ist zu berücksichtigen, dass die FDG-PET in der Regel als so genannter „add-on“ Test zum bestehenden diagnostischen Workup durchgeführt wird, so dass z.B. bei der Stagingdiagnostik es als ausreichend erscheint, nur Befunde mit negativer Standarddiagnostik und positiver PET-Diagnostik zu verifizieren (siehe Bossuyt et al., BMJ 2006; 1089-1092).
- 4) Als Verifikationsdiagnostik gilt als „Goldstandard“ die Biopsie. Aus ethischen und technischen Gründen sind meist jedoch nicht sämtliche Befunde mittels Biopsie zu sichern. Ersatzweise muss daher ggf. eine definitive Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebende Verlaufskontrollen (Regression/ Progress von Herden) bzw. des klinischen Verlaufs akzeptiert werden.
- 5) Eine direkte Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte durch ein diagnostisches Verfahren ist nicht möglich, da diese ausschließlich von der durchgeführten Therapiestrategie abhängen. Eine diagnostische Methode kann daher anhand ihrer Befunde nur indirekt in Form einer therapeutischen Konsequenz patientenrelevante Endpunkte beeinflussen. Bei der Therapie maligner Lymphome ist zu beachten, dass diese durch eine erhebliche Heterogenität wie beispielsweise
 - unterschiedliche Therapieprotokolle aufgrund der unterschiedlichen Tumoruntergruppen,
 - unterschiedliche stadienabhängige Chemotherapieregime,
 - unterschiedliche risikoadaptierte Therapieregime,
 - unterschiedliche stadienabhängige Therapiearten (Radiotherapie, Chemotherapie, kombinierte Radio-Chemotherapie, Radioimmuntherapie, Hochdosis-therapie, Stammzelltransplantation),
 - unterschiedliche Therapieprotokolle für Kinder und Erwachsene,
 - unterschiedliche Langzeittoxizität der Therapie (Zweitneoplasien, Kardiotoxizität, pulmonale Toxizität, Gonadentoxizität, Schilddrüsenfunktionsstörungen),
 - potenziell kurative Therapiemöglichkeit von primär refraktären Patienten und Rezidiven,
 - hoher Anteil von Patienten, die in Zentren nach Studienprotokollen therapiert werden

gekennzeichnet ist.

Aufgrund dieser Heterogenität und der sich parallel in großem Umfang weiterentwickelnden Therapieansätze maligner Lymphome sollte das Institut sich daher bezüglich der Zielgrößen auf die Beantwortung folgender Fragestellungen beschränken:

- I. Kann mittels PET oder PET/CT im Vergleich zur Standarddiagnostik die diagnostische Genauigkeit des onkologischen Stagings verbessert werden, bzw. eine genauere Risikostratifizierung erfolgen? Können z.B. Low-Risk-Patienten frühzeitig identifiziert werden, die dann ggf. mit weniger toxischen Regimen behandelt werden oder haben z.B. PET-Befunde Einfluss auf die Bestrahlungsplanung?
 - II. Kann mittels PET oder PET/CT das Ansprechen auf die Therapie (einschließlich dem frühzeitigen Erkennen von primären Therapieversagern) beurteilt werden? Wenn ja, ergeben sich hieraus Änderungen des Behandlungskonzeptes?
 - III. Kann mittels PET oder PET/CT die Diagnostik zum Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) verbessert werden und somit eine frühzeitige Sekundärtherapie eingeleitet werden? Gibt es hierbei Unterschiede bezüglich Frührezidiv (≤ 12 Monate) und Spätrezidiv (> 12 Monate)?
- 6) Darüber hinaus sollte insbesondere für die Entscheidung der Erforderlichkeit der Methode im Rahmen der Krankenhausbehandlung vom Institut dargestellt werden, in wieweit PET oder PET/CT Einfluss auf die Weiterentwicklung von Therapieregimen bei diesen Erkrankungen hat bzw. haben kann.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, in das weitere Verfahren ggf. ergänzende Aspekte einzubringen.

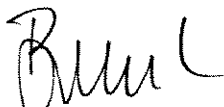
Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat V

Im Auftrag



Dr. med. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer Dezernat V



Dr. med. K. Schorn
Referent Dezernat V

4.2.4 Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Autor:

Joachim Manz

Adresse:

Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

02.10.2007

Stellungnahme D06 – 01A

„Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT bei malignen Lymphomen“

1.) Anmerkungen zum im Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik

Der Auftrag zur Bewertung des Therapieansprechens in Kapitel 2.1 des Berichtsplans sollte explizit um das frühe Therapiemonitoring nach 2 Zyklen Chemotherapie erweitert werden. Aus dem Kapitel 4.2.2.1 (Populationen) wird deutlich, dass sich die Bewertung des Therapieansprechens auf „Patienten nach Behandlung zur Erfassung des Therapieansprechens“ beschränkt. Diese Limitierung ist nach den Studienlagen nicht gerechtfertigt. Das Kapitel ist um die Population „Patienten während der Behandlung zur Erfassung eines frühen Therapieansprechens und nach Behandlung zur Erfassung des Therapieansprechens“ zu erweitern.

Die verschiedenen Kategorien des Nutzens nach Fryback und Thornbury (1991) sind im Berichtsplan dargestellt. Im Kapitel 4.1 wird die Ermittlung des patientenspezifischen Nutzens aber ausschließlich über den Vergleich verschiedener diagnostischer Algorithmen untereinander definiert. Auch in Kapitel 4.1 sollte eine breitere Definition des Nutzens gewählt werden.

4.2.5 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)

Autoren:

Dr. Paul Rheinberger

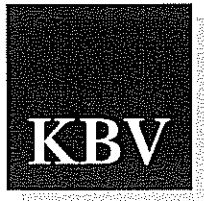
Dr. Ekkehard von Pritzbuer

Adresse:

Herbert-Lewin-Platz 2

Postfach 12 02 64

10592 Berlin



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Leiter des Instituts
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

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

Tel.: 030 / 40 05 – 1112
Fax: 030 / 40 05 – 1190
EPritzbuier@kbv.de
www.kbv.de/hta

Dr.vP. / Ge-Lei / AZ P 58
15. Oktober 2007

nachrichtlich:
Herrn Dr. Sonntag, G-BA

Stellungnahme der KBV zum Berichtsplan des IQWiG zur PET beim malignen Lymphom (vorläufige Version 0.1, 12.09.2007, Auftrag D06-01A)

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

hiermit dürfen wir Ihnen unsere Stellungnahme zum o. g. Berichtsplan übermitteln. Aus den Erfahrungen der bisher vom IQWiG vorgelegten Berichtsdocuments möchten wir die Autoren des Auftrages bitten, die folgend aufgeführten Punkte bzw. Verbesserungsvorschläge bei der Erarbeitung ihres Berichtes zu berücksichtigen.

Zur Literatur:

1. Literatur, die aus den an den G-BA gesandten Stellungnahmen stammt, sollte in der Literaturliste kenntlich gemacht sein.
2. Die Evidenzklassifizierung der berücksichtigten Studien nach den zurzeit gültigen Evidenzstufen des G-BA muss im Endbericht abgebildet sein.

Zu den G-BA-Stellungnahmen:

3. Die vom G-BA eingeholten und an das IQWiG übermittelten Stellungnahmen sollten in ihren wesentlichen Aussagen kurz zusammenfassend dargestellt werden.

Zur Notwendigkeit:

4. Die Prüfung und Darstellung der medizinischen Notwendigkeit entsprechend § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA sollte im Bericht vorgesehen sein.

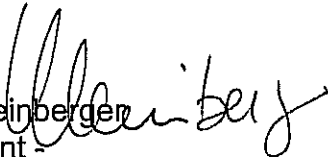
Zur Methodik:

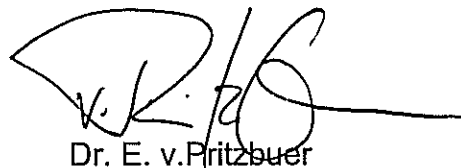
5. Der Begriff des „Verzerrungspotentials“ wird mit den beiden Ausprägungen „hoch“ und „niedrig“ im Kapitel 4.4.1 des Berichtsplans eingeführt. Da dieser

Begriff bisher nicht im Methodenpapier des IQWiG niedergelegt ist, müsste nach Ansicht der KBV eine Kriterienliste dargestellt werden, die für die Bewertung des Verzerrungspotentials verwendet wird.

Für die Berücksichtigung der oben stehenden Punkte wären wir Ihnen verbunden.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. P. Rheinberger
- Dezernent -


Dr. E. v. Pritzbuher
- Referent -

4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

4.3.1 Herr Prof. Dr. Dieter Körholz

Adresse:

Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle



Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
**Lehrstuhlinhaber für
Allgemeine Pädiatrie:**
Prof. Dr. Dieter Körholz

Fülöp Scheibler

IQWIG
Dillenburger Str. 27

51105 - Köln

Postanschrift:
06097 Halle (Saale)
Hausanschrift:
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
Tel.-Nr. 0345/557 2388
Fax-Nr. 0345/557 2389
E-mail: dieter.koerholz@medizin.uni-halle.de

Ihr Zeichen	Ihr Schreiben vom	Unser Zeichen	Datum
		Kör	15.10.2007

Nachrichtlich
Prof. Heyll
Prof. Engert

Sehr geehrter Herr Scheibler,

Das IQWIG hat einen Bericht für die Beurteilung über den Einsatz des FDG-PET bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom verfasst und um Stellungnahme bis zum 18.10.2007 gebeten. Bezüglich der erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom, die im Rahmen der Studien der DHSG behandelt werden, verweisen wir auf die Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Heyll, Kompetenzzentrum Onkologie des MDK. Bezüglich des Einsatzes von FDG-PET bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom möchten wir wie im Folgenden dargestellt Stellung nehmen. Zur besseren Orientierung senden wir als Anlage das in mehr als 15 europäischen Ländern gültige Studienprotokoll EuroNet-PHL-C1 zu.

Bei der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms und des lymphozyten-prädominanten Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter werden CT-Thorax, MRT- oder CT-Untersuchungen und FDG-PET-Untersuchung routinemäßig für Staging und Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie eingesetzt. Während CT und MRT routinemäßig bei allen Patienten seit Anfang der 1990iger Jahre eingesetzt werden, wird die FDG-PET Untersuchung seit dieser Zeit von immer mehr Zentren und seit 2002 an den meisten päd.-onkologischen Behandlungseinrichtungen in der Routinediagnostik zum Staging und zur Response-Beurteilung eingesetzt.

Obwohl in der GPOH- 2002 Pilot-Studie und in der Interimszeit zwischen Ende der GPOH-HD 2002 Pilotstudie und Beginn der EuroNet-PHL-C1 Studie (1.1.2006 – 31.01.2007) die FDG-PET im Staging-Algorithmus der Studie seitens der Protokollvorgaben und auch zur Responsebeurteilung nicht vorgesehen war, wurden in dieser Zeit bei 438 Kindern und Jugendlichen Staginguntersuchungen incl. PET durchgeführt. Bei 221 Patienten wurde eine Response-PET nach zwei Kursen Chemotherapie und bei 152 Patienten am Ende der Chemotherapie durchgeführt. Diese Zahlen belegen, dass neben CT und MRT-Untersuchungen auch FDG-PET-Untersuchungen von den meisten Kinderonkologen als

Standard in der Routinediagnostik des Hodgkin Lymphoms sowohl hinsichtlich des Stagings wie auch zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung angesehen wird.

In der pädiatrischen Onkologie werden mehr als 90% aller Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt. Die aktuell gültige Fassung des Studienprotokolls gilt daher als Behandlungs- und Diagnostikleitlinie für die behandelnden Ärzte, d.h. die Bedeutung der pädiatrischen Studienprotokolle geht weit über diejenige von reinen Medikamenten-Studien hinaus. Alle durchgeführten Untersuchungen werden zentral referenzbegutachtet, sodass alle Patienten, die entsprechend des Studienprotokolls behandelt werden eine qualitätsgesicherte, weitgehend einheitliche Therapie unabhängig vom Versorgungsgrad der behandelnden Einrichtung erhalten. Dieses Konzept wird auch von einem Teil der Krankenkassen als Goldstandard der Behandlung angesehen.

In dem beiliegenden Protokoll zur Behandlung von Patienten mit einem klassischen Hodgkin-Lymphom wird auf der Basis von Routine-MRT/CT und PET die Zuweisung der Patienten zu den Stadien vorgenommen und durch Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie die Indikation für eine konsolidierende Strahlentherapie gestellt. Damit soll eine erhebliche Reduktion der bisherigen Behandlungsintensität erreicht werden. Während bislang praktisch alle Patienten mit einer intensiven Chemotherapie und Radiotherapie behandelt wurden, wird künftig bei Patienten mit einem adäquaten Ansprechen auf zwei Kurse Chemotherapie auf die Radiotherapie verzichtet. Die Studie soll zeigen, dass trotz Therapiereduktion Heilungsraten in der Größenordnung von 90% erzielt werden. Gelingt dies, so führt der Einsatz von FDG-PET nicht nur zu unmittelbaren Kosteneinsparungen (Wegfall der Radiotherapie), sondern auch zu einer Verringerung von strahlenbedingten Spätfolgen. Die Studie zielt darauf ab, zu zeigen, dass verbesserte Diagnostik inklusive Routine PET zu einem klaren therapeutischen Gewinn für den Patienten führt. Bislang wurden in Deutschland seit dem 30.1.2007 86 Patienten nach diesem Konzept behandelt und bei ca. 40% der Patienten konnte auf die Radiotherapie verzichtet werden.

Wir möchten Sie bitten das Protokoll und sein Konzept, das sicherlich einen hohen Nutzen für den individuellen Patienten mit einem guten Ansprechen auf die Behandlung, aber auch für die Kostenträger durch Reduktion der heutigen (Verzicht auf Radiotherapie) und künftigen Behandlungskosten (Vermeidung radiogen induzierter Spätfolgen) hat, in ihrem Bericht zu berücksichtigen. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. D. Körholz
Studienleiter

Anlage Protokoll EuroNet-PHL-LP1 (wurde per Email vorab versandt)

5 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

Eine Erörterung fand nicht statt