

**Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT bei
Adenokarzinom des Pankreas,
malignem Melanom,
Schilddrüsenkarzinom,
Ösophaguskarzinom,
Ovarialkarzinom,
Mammakarzinom und
Knochen- und Weichteiltumoren**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag D06-01E-K
Version 1.0
Stand: 05.07.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01E-K

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iv |
| 1 Dokumentation der Anhörung..... | 1 |
| 2 Würdigung der Anhörung..... | 2 |
| 2.1 Anmerkungen zum Kapitel Hintergrund des Berichtsplans..... | 2 |
| 2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts | 3 |
| 2.3 Allgemeine Anmerkungen zu den Methoden des Berichtsplans..... | 3 |
| 2.4 Anmerkungen zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT | 4 |
| 2.4.1 Anmerkungen zum Studiendesign | 4 |
| 2.4.2 Anmerkungen zu den Zielgrößen | 6 |
| 2.5 Anmerkungen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT..... | 6 |
| 2.5.1 Anmerkungen zu den Methoden zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten..... | 6 |
| 2.5.2 Anmerkungen zur Prüftechnologie | 7 |
| 2.5.3 Anmerkungen zu Risikostratifizierung versus diagnostische Güte..... | 8 |
| 2.6 Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden | 8 |
| 2.7 Anmerkungen zu seltenen Erkrankungen | 9 |
| 2.8 Literaturverzeichnis..... | 11 |
| 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte..... | 13 |
| 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen | 13 |
| 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen | 14 |
| 3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung..... | 14 |
| 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll..... | 16 |
| 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung | 16 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 4.2 | Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat | 16 |
| 4.3 | Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung | 17 |
| 4.4 | Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung | 18 |
| 4.4.1 | Begrüßung und Einleitung | 18 |
| 4.4.2 | Tagesordnungspunkt 1: Evaluation von diagnostischen Verfahren bei seltenen Erkrankungen | 20 |
| 4.4.3 | Tagesordnungspunkt 2: Risikostratifizierung versus diagnostische Güte der PET..... | 47 |
| 4.4.4 | Tagesordnungspunkt 3: Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden..... | 56 |
| 4.4.5 | Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes | 64 |
| Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... | | 73 |

Abkürzungsverzeichnis

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

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel Hintergrund des Berichtsplans

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im Hintergrundkapitel nicht nur die Empfehlungen des Tumorzentrums Freiburg, sondern auch die diagnostisch-therapeutischen Pfade anderer Tumorzentren berücksichtigt werden sollten.

Diese Leitlinie wurde nur beispielhaft im Hintergrundkapitel zu den Krankheitsbildern Ösophaguskarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren genannt, um den klinischen Sachverhalt und die Indikation zu erläutern. Der Hintergrund des Berichtsplans erhebt nicht den Anspruch, sämtliche diagnostisch-therapeutischen Pfade aller Tumorzentren vollständig zu erfassen.

Daher ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die DGN umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der PET-Diagnostik ergriffen hat, indem sie frühzeitig eine PET/CT-Leitlinie und ein PET-Zertifikat entwickelt hat, das Grundlage der Qualitätssicherungsvorgaben des G-BA geworden ist [1].

Da die Qualitätssicherung nicht die Fragestellung der Berichte (D06-01E-K) ist, ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans bezüglich dieses Arguments.

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die in Europa gebräuchliche Klassifikation der UICC (International Union Against Cancer) in den Hintergrund für das Mammakarzinom aufgenommen werden könnte.

Die UICC-Klassifikation wurde im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt.

Eine Stellungnahme macht darauf aufmerksam, dass die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den Berichtsplan integriert werden sollten.

Die Anmerkung wurde geprüft und im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt.

Ein Stellungnehmender macht darauf aufmerksam, dass bei den Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften zum Einsatz der PET die Empfehlungen der DGN auf Grundlage der 3. Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2000 ergänzt werden sollten.

Die Anmerkung wurde geprüft und im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt.

2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts

Es wird darauf hingewiesen, dass in Bezug auf die Indikation der Adenokarzinome des Pankreas lediglich die Erkennung, nicht aber das Primärstaging vom G-BA beauftragt wurde.

Eine dem IQWiG vorliegende Konkretisierung besagt im Gegensatz dazu jedoch: „Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit des onkologischen Stagings unter Berücksichtigung patientenrelevanter Outcomes“.

Daher ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.3 Allgemeine Anmerkungen zu den Methoden des Berichtsplans

Von Seiten einer stellungnehmenden Organisation wird angemerkt, dass die „klinische Bewertung von klinisch tätigen Kollegen vorgenommen werden“ sollte. Sie bietet an, ein interdisziplinäres Board zusammenzustellen.

Die externen Sachverständigengruppen in diesen Projekten bestehen bereits aktuell aus klinisch tätigen Experten. Das IQWiG begrüßt jedoch ein weiteres Engagement von Klinikern im Rahmen der Anhörungsverfahren.

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass bei 7 Indikationen nur 2 Patientenvertreter-Organisationen involviert wurden. Es wird betont, dass dies die Frage aufwerfe, nach welchen Kriterien Patientenvertretungen berücksichtigt würden.

Die Bearbeitung der an das Institut herangetragenen Fragen und Aufgaben erfordert die Konsultation von Patienten, Patientenvertretern sowie nationalen und internationalen Experten [2]. Dazu verfolgt das IQWiG zu Beginn eines Projektes einen regelhaften Prozess. Vonseiten des IQWiG wird eine Anfrage an die / den Sprecher/in des Koordinierungskreises der Patientenvertreter im G-BA gestellt mit der Bitte um Nennung der zuständigen Patientenvertreter für das Projekt. Diese werden dann regelhaft angeschrieben und zur Mitwirkung aufgefordert. Diese Vorgehensweise ist auch im vorliegenden Projekt befolgt worden. Wir bedauern, dass sich nur 2 Patientenvertretungsorganisationen für die Projekte D06-01E-K fanden.

2.4 Anmerkungen zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

In 2 Stellungnahmen finden sich Kommentare, die sich auf die Methoden des Berichts beziehen. Diese werden im Folgenden detailliert gewürdigt.

2.4.1 Anmerkungen zum Studiendesign

In einer Stellungnahme wird zitiert: „The most direct approach to determining the utility of PET for a specific indication in a specific malignancy would be to conduct a prospective multisite clinical trial for each Situation. Such an approach, if done properly, would provide rigorous evidence on utility for each indication and type of Cancer but would be prohibitively expensive and take years, if not decades, to complete. Such studies are also unlikely to be useful because of the constantly changing imaging technology - the information obtained would be obsolete by the time the trials were concluded”. [3]

Die zitierte Einzelmeinung steht im Gegensatz zum Stand der methodischen Diskussion bezüglich der Evaluation diagnostischer Verfahren. Insbesondere werden mittlerweile im Bereich der PET RCTs durchgeführt, die nicht länger dauern, als weniger geeignete Studiendesigns [4]. Aus dem Zitat kann außerdem nicht abgeleitet werden, welche methodische Alternative zur Evaluation der PET vorgeschlagen wird.

Weiter wird zitiert: „PET/CT, when done appropriately and with the results accurately conveyed to the referring physician, brings about a change in management that results in significant cost savings to the health care establishment. This point seems to be clear to many, if not most, nuclear medicine physicians but is not widely accepted by the health technology assessment community”. [3]

Ziel der Berichte D06-01E-K ist es einen patientenrelevanten Nutzen zu ermitteln und nicht die potenziellen finanziellen Einsparungen zu berechnen. Im Übrigen deutet eine aktuelle Publikation aus den USA eher auf eine Expansion der Kosten durch die PET hin [5].

Bezüglich der beiden angebrachten Argumente ergeben sich daher keine Änderungen im Berichtsplan.

Es wird darauf hingewiesen, dass in der Methodik des Berichts lediglich die Stufen 2 und 5 des Schemas von Fryback und Thornbury [6] berücksichtigt würden, und es wird vorgeschlagen, dass insbesondere auch die Stufen 3 und 4 (Auswirkungen im Hinblick auf das differenzialdiagnostische und therapeutische Denken des Behandelnden) im Rahmen der Studienbewertung berücksichtigt werden sollten.

Die Stufen 3 und 4 nach Fryback & Thornbury beschreiben die Bewertung einer diagnostischen Maßnahme anhand der Surrogatzielgröße Managementänderung. Hierzu ist anzumerken, dass der vorläufige Berichtsplan ohnehin vorsieht, die Managementänderungen

unter den folgenden beiden Voraussetzungen in die Betrachtung des Berichts einzubeziehen (vgl. Abschnitt 4.1.2.3 des Berichtsplans):

- Eine Änderung lediglich im Patientenmanagement (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellt keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar. Es muss daher sichergestellt werden, dass in einer Studie Informationen zu beiden Aspekten – patientenrelevanten Zielgrößen wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und der Änderung im Patientenmanagement – explizit genannt werden.
- Änderungen im klinischen Management der Patienten, die sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte auswirken (wie z. B. Vermeidung von nebenwirkungsreichen Therapien, Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren, Zeitdauer bis zur Sicherung der Diagnose) werden ergänzend dargestellt.

Dieser Abschnitt wurde im endgültigen Berichtsplan zur besseren Verständlichkeit noch einmal präzisiert. Die Managementänderungen bleiben nach wie vor berücksichtigt:

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellt keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wird daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar plausibel auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen sind die Vermeidung von nebenwirkungsreichen Therapien, die Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren und die Zeitdauer bis zur Sicherung der Diagnose.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Zielgrößen keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen. Sollte sich beispielsweise zeigen, dass sich mit der PET/CT eine Vermeidung schmerzhafter Behandlungen erreichen lässt, wäre aus dieser Managementänderung nur dann ein patientenrelevanter Nutzen ableitbar, wenn nicht gleichzeitig eine mehr als inakzeptable Erhöhung der Rezidivrate bestünde. Prinzipiell wäre für diesen Fall also eine „Nichtunterlegenheits“-Fragestellung gegeben, idealerweise mit der Vorabfestlegung von Akzeptanzgrenzen (im Sinne einer „höchstens irrelevanten Unterlegenheit“).

Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden, wobei die gleichzeitige Erfassung der Mortalität eine Minderstvoraussetzung darstellt.

2.4.2 Anmerkungen zu den Zielgrößen

Weiter wird angemerkt, dass die Aussage „Managementänderungen, die zur Vermeidung nebenwirkungsreicher und schmerzhafter Prozeduren führen, seien demnach nur dann akzeptabel, wenn keine inakzeptablen Verschlechterungen der patientenrelevanten Zielgrößen zu verzeichnen seien“ eine „schwierige und z. T. unlösbare Operationalisierungsaufgabe“ darstelle.

Das Problem konfligierender Effekte einer Intervention auf unterschiedliche Endpunkte kann sich auch innerhalb der patientenrelevanten Endpunkte ergeben (z.B. Verringerung der Mortalität bei gleichzeitiger Verschlechterung der Lebensqualität). Auch in diesen Fällen würde man nicht auf die Erfassung eines patientenrelevanten Endpunktes verzichten, um den Zielkonflikt zu vermeiden. Surrogatzielgrößen wie Managementänderungen können bestenfalls als nachrangige Endpunkte in die Betrachtung des Nutzens einfließen. Daher ist es logisch stringent, ihre Effekte in Abhängigkeit von den Effekten auf patientenrelevante Endpunkte zu interpretieren. D. h. nur wenn sichergestellt ist, dass eine Intervention keine relevante Verschlechterung patientenrelevanter Endpunkte bewirkt, kann der Effekt auf das Management überhaupt sinnvoll interpretiert werden. Dazu ist eine simultane Erfassung der patientenrelevanten Zielgrößen und der Managementänderungen erforderlich. Somit ergibt sich bezüglich der Berücksichtigung der Zielgröße Änderungen im klinischen Management keine Konsequenz für den Bericht. Sie wird weiterhin als ergänzende Information dargestellt. Der Passus in Abschnitt 4.1.2.3 des Berichtsplans wird jedoch zur besseren Verständlichkeit um weitere Erläuterungen ergänzt.

2.5 Anmerkungen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

2.5.1 Anmerkungen zu den Methoden zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten

In einer Stellungnahme wird eine Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von systematischen Übersichten abgelehnt.

In der Stellungnahme wird eine selektive Auswahl der Schwierigkeiten dieser Methode aus dem Diskussionsteil des Abschlussberichts zu malignen Lymphomen (D06-01A) wiedergegeben. Die Methode des Review of Reviews ist mittlerweile nicht nur unter den Erstellern von HTA-Berichten ein gängiges Verfahren (vgl. z. B. [7]). Im Bereich der PET basiert etwa ein Drittel der zusammenfassenden Literatur auf derartigen Designs (vgl. [8]). Das IQWiG hat mit dieser Methode bisher gute Erfahrungen gemacht und hält sie für valide hat sie daher bereits in den IQWiG-Methoden 3.0 [2] vorgesehen und behält sie auch in der aktuellen Methodenfassung (4.0) bei.

Es ergibt sich daher keine Konsequenz für den Berichtsplan.

Bezugnehmend auf das Projekt D06-01A wird angemerkt, dass als Ein- / Ausschlusskriterien für HTA-Berichte / systematische Reviews „Angaben zur diagnostischen Güte“ anstatt „Angaben zu Vierfeldertafeln“ berücksichtigt werden sollten.

Aufgrund der Erfahrungen vergangener Berichte wird für die Projekte D06-01E-K wieder die Vierfeldertafel gefordert. Es hat sich gezeigt, dass die sonstigen Angaben zur diagnostischen Güte häufig unvollständig und uneindeutig sind, sodass eine Synthese dieser Daten oft nicht möglich ist. Die isolierte Betrachtung der Sensitivität ohne Information der Spezifität genügt zur Bewertung diagnostischer Verfahren in aller Regel nicht, da bei nahezu jeglichem diagnostischen Verfahren das eine Charakteristikum auf Kosten des anderen Charakteristikums „optimiert“ werden kann. Der zusätzliche Informationsgehalt von Evidenzsynthesen ohne Vierfeldertafel wäre daher sehr limitiert.

Darüber hinaus sollten retrospektive Studien eingeschlossen werden.

Retrospektive Studien: Es wurde entschieden, aufgrund der Konsistenz mit der Ergänzungsrecherche, bei welcher nur prospektive Studien zugelassen sind, auch bei den systematischen Übersichten und HTA Berichten nur prospektiv geplante Studien einzuschließen. Die Qualität retrospektiver Studien insbesondere im diagnostischen Bereich ist wegen verschiedener methodischer Probleme stark eingeschränkt (Spectrum-bias, Attrition-bias, unklare Verblindung, häufig keine standardisierte Durchführung von Index- und Referenztests, insbesondere keine prospektive Festlegung von Grenzwerten, keine vorab festgelegten Behandlungsalgorithmen in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests, etc.). Da es sich bei der diagnostischen Güte ohnehin nur um eine Surrogatzielgröße handelt, erscheint ein Rückgriff auf diese stark verzerrten Daten nicht mehr sinnvoll.

Es ergibt sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.5.2 Anmerkungen zur Prüftechnologie

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass die PET-Diagnostik häufig als Add-on zum bestehenden diagnostischen Work-up durchgeführt werde. Daher sei es ausreichend, nur bestimmte diskordante Fälle auszuwerten.

Ein solches Vorgehen ist im vorläufigen Berichtsplan bereits vorgesehen, sowohl für die Nutzenbewertung (sogenanntes „Anreicherungsdesign“) als auch für die Bewertung der diagnostischen Güte (Diskordanzstudien oder VOPT-Design). Einschränkend wird lediglich gefordert, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenzstandard untersucht worden sind.

Es ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

Weiter wird angemerkt, dass die Interims-PET berücksichtigt werden sollte.

Die Interims-PET (eine PET-Diagnostik bei noch laufender Therapie zur Ermittlung des Behandlungsansprechens) wird weiterhin berücksichtigt, ist aber unter die Indikation Restaging subsummiert.

Im Abschnitt Restaging im endgültigen Berichtsplan wird die Interims-PET noch einmal deutlich hervorgehoben.

2.5.3 Anmerkungen zu Risikostratifizierung versus diagnostische Güte

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass neben der Frage der diagnostischen Genauigkeit auch die Frage einer genaueren Risikostratifizierung untersucht werden sollte, da bei den verschiedenen Krebsindikationen krankheitsstadiendifferente Therapieregime existieren würden.

Diese Frage wurde auch in der Erörterung diskutiert (vgl. Protokoll im Anhang). Aus Sicht des IQWiG besteht weiterhin kein Unterschied zwischen diagnostischer Genauigkeit (z.B. beim Staging) und der Risikostratifizierung, weil das Staging explizit mit dem Ziel durchgeführt wird, das Risiko für einen onkologisch ungünstigen Verlauf (z. B. Metastasierung) zu ermitteln.

Es ergibt sich daher keine Konsequenz für den Berichtsplan.

2.6 Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass bei der Bewertung der PET zu berücksichtigen ist, dass für die verschiedenen Indikationen des Berichtsplans zahlreiche Therapien unter intensiver medizinischer Forschung stehen. Weiter wird betont, dass die Zuschreibung von Effekten aus der geforderten Verbindung von Diagnostik und Therapie durch sich ständig wandelnde, verändernde Therapieformen abermals erschwert wird.

Dieses Argument wurde im Rahmen der Anhörungen zu den bisher publizierten Berichten des Instituts zur PET mehrfach diskutiert und der Standpunkt des Instituts in einem methodischen Aufsatz ausführlich dargestellt [9]. Hier soll daher nur in aller Kürze darauf hingewiesen werden, dass die Forderung nach der integrierten Bewertung von Diagnostik und Therapie dem internationalen methodischen Standard entspricht [2,6,10,11]. Aktuelle Arbeiten u. a. auch aus Deutschland [12,13] belegen die Machbarkeit und Sinnhaftigkeit eines derartigen evaluativen Vorgehens insbesondere dann, wenn kein valider Goldstandard für die Diagnostik vorliegt. Beispielsweise heißt es in einem aktuellen Editorial der Zeitschrift JAMA:

„Diagnosis and treatment are so intimately linked that both should be part of the analysis of the utility of any diagnostic test.“ [14].

Des Weiteren gibt es keinen Grund dafür, dass man ein Verfahren, das sich in intensiver medizinischer Forschung befindet anders bewerten sollte als jedes andere, bei dem die Forschung bereits abgeschlossen ist. Der Nutzen von mindestens einer Variante des Verfahrens sollte nachgewiesen sein. Wenn dieses dann veraltet ist, kann wenigstens unterstellt werden, dass das neue Verfahren bei denselben Patienten sogar besser wirkt. Auch die Frage, ob an die Evaluation sich in Entwicklung befindlicher Verfahren andere methodische Maßstäbe angelegt werden sollten als bei „ausgereiften“ Technologien, wurde in der Erörterung diskutiert. Aus Sicht des IQWiG gibt es jedoch weiterhin keine stichhaltigen Argumente, die ein Abweichen von der üblichen Methode der evidenzbasierten Medizin rechtfertigen würden.

Deshalb ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

2.7 Anmerkungen zu seltenen Erkrankungen

Mehrere Stellungnehmende merken an, dass einige der bei den Indikationen angesprochenen Erkrankungen die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ erfüllen. Die beiden stellungnehmenden Organisationen weisen darauf hin, dass die Anwendung der harten Kriterien für die Auswahl von Literaturdaten für die weitere Bewertung der PET/CT -Diagnostik für seltene Erkrankungen inadäquat sei. Die Durchführung von RCTs sei aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht möglich.

Es mag sein, dass einzelne Indikationen nach der Definition der EU zu den seltenen Erkrankungen zählen. Nimmt man daher die Zahl von ca. 40000 Patienten in Deutschland pro Jahr (vgl. Protokoll der Erörterung), ist es jedoch durchaus denkbar, auch mit diesen Fallzahlen RCTs durchzuführen. Die notwendige Studiengröße hängt gemäß Fallzahlplanung vom zu erwartenden Effekt ab. In bestimmten Indikationen reicht hierfür bereits eine deutlich geringe Fallzahl aus [15].

Außerdem ist es aus Sicht des IQWiG nicht notwendig, für jede Subentität des Tumors bzw. für jede Indikation getrennte RCTs durchzuführen.

Auch Patienten mit seltenen Erkrankungen haben ein Recht auf gesicherte Informationen über Nutzen und potenziellen Schaden diagnostischer oder therapeutischer Verfahren [16]. Das IQWiG weiß um die Schwierigkeiten bei der Durchführung methodisch adäquater Studien in Bereichen mit geringen Fallzahlen, und hofft, dass zukünftig stärker in multizentrischen Studien und internationalen Kooperationen gearbeitet wird. In der Kinderonkologie zeichnet sich dafür beispielsweise eine positive Tendenz ab (vgl. dazu auch das Protokoll der Erörterung).

Im Rahmen der Erörterung wurde ebenfalls von Seiten des IQWiG konstatiert, dass gerade geringe Fallzahlen die Durchführung von RCTs rechtfertigen würden. Nicht-randomisierte Studien bedürfen der statistischen Kontrolle für Störgrößen und benötigen daher i. d. R.

höhere Fallzahlen. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass bei den niedrigen Fallzahlen die Präzision der Effektschätzer ohnehin schon niedrig sei. Weitere Verzerrungen durch inadäquate Studiendesigns (Bias) würden die Aussagekraft dieser Studien noch weiter schmälern.

Es ergibt sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.8 Literaturverzeichnis

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
3. Graham MM. The PET/CT report: the most important part of the study. *J Nucl Med* 2010; 51(1): 5-6.
4. Evans WK, Laupacis A, Gulenchyn KY, Levin L, Levine M. Evidence-based approach to the introduction of positron emission tomography in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5607-5613.
5. Dinan MA, Curtis LH, Hammill BG, Patz EF Jr, Abernethy AP, Shea AM et al. Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer, 1999-2006. *JAMA* 2010; 303(16): 1625-1631.
6. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
7. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008; 148(10): 776-782.
8. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess Rep* 2007; 11(44): iii-iv, xi-267.
9. Scheibler F, Raatz H, Suter K, Janssen I, Grosselfinger R, Schröder-Gunther M et al. Nutzenbewertung der PET bei malignen Lymphomen: Standpunkt des IQWiG. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 1-5.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
11. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.

12. Dührsen U. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-hodgkin's lymphomas (PETAL) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2010 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00554164>.
13. German Hodgkin Study Group. Studien und Protokolle: D18 für fortgeschrittene Stadien [online]. 2008 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: <http://www.klinisches-studienzentrum.de/ghsg/de/trial/264>.
14. McNutt RA, Livingston EH. Evidence-based medicine requires appropriate clinical context. JAMA 2010; 303(5): 454-455.
15. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC et al. Positron Emission Tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 151(4): 221-228.
16. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2008; 102(1): 25-30.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden 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.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation / Institution / Firma | Name, Vorname | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|------------------------------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. | Buchert, Wolfgang, Prof., Dr. med. | Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt nicht vor | | | | | |
| | Grünwald, Frank, Prof., Dr. med. | nein | nein | ja | ja | nein | ja |
| | Hellwig, Dirk, Prof., Dr. med. | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| | Kotzerke, Jörg, Prof., Dr. med. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. | Brenske, Michael, Dr. | Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt nicht vor | | | | | |
| | Krummrey, Gert, Dr. MSc | Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt nicht vor | | | | | |
| | Neumayer-Gromen, Angela, Dr. PH | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Schlottmann, Nicole, Dr. | Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt nicht vor | | | | | |
| Bermherzige Brüder Trier e. V. | Latz, Andreas | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Es wurden keine Stellungnahmen durch Privatpersonen abgegeben.

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Breckenkamp, Jürgen , Dr. med. | nein | nein | nein | ja | nein | ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Organisation / Institution / Firma / privat |
|------------------------------|--|
| Breckenkamp, Jürgen, Dr. | Universität Bielefeld |
| Hellwig, Dirk, Prof. Dr. | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin |
| Grünwald, Frank, Prof. Dr. | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin |
| Janßen, Inger MSc. | IQWiG |
| Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin |
| Lange, Stefan, PD Dr. | IQWiG |
| Neumeyer-Gromen, Angela, Dr. | Deutsche Krankenhausgesellschaft |
| Sauerland, Stefan, PD Dr. | IQWiG |
| Sawicki, Peter T., Prof. Dr. | IQWiG |
| Scheibler, Fülöp, Dr. | IQWiG |
| Schröer-Günther, Milly, Dr. | IQWiG |
| Skipka, Guido, Dr. | IQWiG |
| Ernst, Stefan | Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW |

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

| Organisation / Institution / Firma / privat |
|--|
| Barmherzige Brüder Trier e. V. |

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

| | Begrüßung und Einleitung |
|--------------|---|
| TOP 1 | Evaluation von diagnostischen Verfahren bei seltenen Erkrankungen Welche Krankheitsbilder im PET-Sammelprojekt können als selten bezeichnet werden und welche Konsequenzen sind daraus für die Nutzenbewertung abzuleiten? |
| TOP 2 | Risikostratifizierung versus diagnostische Güte der PET |
| TOP 3 | Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden |
| TOP 4 | Verschiedenes |

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 11.05.2010, 10:59 bis 13:10 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki (10:59 bis 11:48 Uhr und 11:52 bis 13:10 Uhr),
PD Dr. Stefan Sauerland (11:49 bis 11:51 Uhr)

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Peter T. Sawicki: Wir beginnen nun mit der Erörterung, auch wenn es eine Minute vor der Zeit ist.

Schönen guten Morgen, meine Damen, meine Herren! Ich darf Sie begrüßen zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei onkologischen Indikationen“.

Wie ich es sehe, haben nicht alle Anwesenden schon einmal an Erörterungen teilgenommen, sodass ich Ihnen zunächst ein paar erläuternde allgemeine Informationen gebe.

Vorneweg: Wir erstellen ein Wortprotokoll. Daher sehen Sie hier Aufnahmegeräte und Herrn Ernst, der auf der von mir aus rechten Seite stenografiert, was hier gesagt wird. Alles, was Sie und was wir hier sagen, wird protokolliert und publiziert werden. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen. Wenn Sie hierbleiben, setze ich Ihr Einverständnis voraus.

Des Weiteren wäre es gut, wenn Sie sich melden, bevor Sie sprechen, und für die Aufnahme Ihren Namen sagen – nicht, woher Sie kommen, sondern nur ganz kurz Ihren Nachnamen, damit man hinterher, während des Abspielens der Aufzeichnung, das, was Sie sagen, eindeutig einer Quelle zuordnen kann.

Wir haben zwei Stunden für diese Erörterung vorgesehen. Ich denke, dass wir keine Pause brauchen. Wir können das ohne Pause schaffen, außer wenn eine Pause erforderlich ist. Dann können Sie eine Pause beantragen.

Wir haben eine Tagesordnung ausgelegt. Haben alle eine Tagesordnung?

(allgemeine Zustimmung)

Wenn Ihnen etwas am Herzen liegt, das Sie uns sagen wollen und das nicht auf unserer Tagesordnung steht, können Sie das unter „Verschiedenes“ tun.

Zum Ablauf ist Folgendes noch ganz wichtig: Sie brauchen das, was Sie uns bereits schriftlich mitgeteilt haben, nicht zu wiederholen. Was wir von Ihnen schriftlich bekommen haben, ist bei uns angekommen und wird so publiziert bzw. berücksichtigt werden. Es ist nicht erforderlich, das noch einmal zu erörtern, sondern nur die Sachen, die nicht bereits schriftlich mitgeteilt wurden bzw. die Aspekte, die für uns noch wichtig sind.

Wir werden, wenn Sie keine Fragen zum Ablauf haben – das ist der Fall –, mit der Erörterung beginnen.

Ich rufe Tagesordnungspunkt 1 auf. Herr Scheibler führt in diesen Tagesordnungspunkt ein. Bitte schön.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Evaluation von diagnostischen Verfahren bei seltenen Erkrankungen

Welche Krankheitsbilder im PET-Sammelprojekt können als selten bezeichnet werden und welche Konsequenzen sind daraus für die Nutzenbewertung abzuleiten?

Fülöp Scheibler: In zwei der Stellungnahmen wurde erwähnt, dass einige der Erkrankungen, die in diesem Sammelprojekt bewertet werden, der EU-Definition von Orphan Diseases entsprechen.

Uns würde zunächst einmal interessieren, welche Erkrankungen oder welche Indikationen Sie damit genau gemeint haben.

Zweitens würde uns interessieren, wie sich die methodische Bearbeitung bei der Nutzenbewertung dieser Erkrankungen unterscheiden müsste.

Moderator Peter T. Sawicki: Auf welche Stellungnahmen beziehen Sie sich dabei?

Fülöp Scheibler: Das bezieht sich auf die beiden Stellungnahmen von der DKG und von der DGN.

Moderator Peter T. Sawicki: Wer möchte darauf antworten?

Jörg Kotzerke: Wir danken seitens der Nuklearmedizin sehr für die Möglichkeit, noch einmal zusätzlich an der Anhörung teilzunehmen und Stellung zu nehmen, um damit dieses sehr umfangreiche Evaluationsvorhaben möglicherweise noch zu optimieren. Mit dem Aspekt der seltenen Erkrankungen hat sich speziell Herr Hellwig beschäftigt. Deshalb darf ich ihn nun bitten, dazu etwas zu sagen.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich habe einmal zusammengetragen, welche Erkrankungsentitäten prinzipiell dieser Prävalenz von 5 pro 100 000 entsprechen, die schließlich diese Kriterien aus der EU-Verordnung erfüllen.

Wenn man sich überlegt, welche Zahlen man überhaupt zugrunde legen kann, um dazu Daten zu gewinnen, muss man sich auf die Zahlen des Robert Koch-Institutes aus dem Jahr 2004 beziehen, die Sie selbst auch in Ihrem Berichtsplan heranziehen. Die Tumorentitäten, die jetzt eine Prävalenz von 5 auf 100 000 bekommen, sind hochgerechnet auf die Bevölkerung in der Bundesrepublik, die mit 80 Millionen angenommen werden kann, alle Erkrankungen mit einer Prävalenz von 40 000 in der gesamten Bundesrepublik.

Das heißt also, bei den Zahlen für das Pankreaskarzinom sehen wir 12 940 Neuerkrankungen pro Jahr. Man muss allerdings auch noch versuchen, diese Zahl auf Adenokarzinome des

Pankreas herunterzurechnen, denn Ihr Auftrag ist, sich eine Dignitätsbeurteilung vom Adenokarzinom des Pankreas anzuschauen. Da müssten Sie auch noch einmal genau überprüfen, wie hoch letztlich die Zahl ist. Aber es dürfte klar sein, dass wir damit deutlich unter 40 000 sind. Beim Melanom gibt es 14 900 Neuerkrankungen pro Jahr, beim Schilddrüsenkarzinom 5060, beim Ösophaguskarzinom 4930, beim Ovarialkarzinom 9660, beim Mammakarzinom 57 230.

In Ihrem Berichtsplan erwähnen Sie selbst, dass die Prävalenz von Knochen- und Weichteiltumoren 2,5 auf 10 000 beträgt. Das heißt also, dass ganz klar das Kriterium für Orphan Diseases nach EU-Kriterien erfüllt ist.

Beim Mammakarzinom ist Gegenstand Ihrer Begutachtung die Indikation Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik. Man muss sich überlegen, inwieweit die Indikation Restaging auch wegen des geringeren Anteils an den Neuerkrankungen mit in den Bereich der seltenen Erkrankungen führt, also dass dort weniger als 40 000 Patienten jährlich betroffen sind.

Das führt quasi auch zur Frage: Was besagt diese Definition der EU-Verordnung? Da ist nicht nur gefragt, dass soundso viele Patienten betroffen sind, sondern dass es ein, wie es heißt, Leiden ist, für das eine Diagnose, Vorbeugung oder Therapie erforderlich ist. Das heißt also, man muss genau schauen, wie hoch die Anteile der Patienten sind, für die ich eine relevante Fragestellung beantworten muss und die uns in der PET-Diagnostik betreffen, um Kriterien anzuwenden, dass es in den Bereich der seltenen Erkrankungen geht.

Sie haben zusätzlich noch die Frage gestellt, inwieweit das Ganze in der Methodik Ihres Berichtes berücksichtigt werden soll. Dazu muss ich sagen: Es ist ganz gewiss grundsätzlich eine Herausforderung an den statistischen Methodiker, irgendwelche Studien zu finden und zu bewerten, die bei seltenen Erkrankungen durchgeführt werden.

Das ist auch der Grund dafür, warum man in der Europäischen Union auf die Idee gekommen ist, seltene Erkrankungen besonders zu betrachten: weil es eben so schwierig ist, Studien mit ausreichenden Fallzahlen durchzuführen. Es ist insbesondere für uns problematisch, mit den Qualitätsansprüchen an Literaturdaten derartige Studien durchzuführen, die die von Ihnen gewünschten Qualitätskriterien erfüllen, um für die weitere Literaturanalyse akzeptiert zu werden.

In dem Zusammenhang möchte man immer prospektive randomisierte Studien zum Einsatz einer derartigen Diagnostik. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist es ein Problem, entsprechend zahlreich Patienten rekrutieren zu können, um gerade das zu untersuchen – abgesehen von dem bereits vielfach diskutierten Problem, dass man sich in klinischen Studien vornehmlich auf die Rolle der Therapie konzentriert und weniger den Effekt der Diagnostik an sich berücksichtigen müsste, sodass ein multifaktorielles Design zu berücksichtigen ist, wenn man ein entsprechendes Studiendesign für solche Studien auflegt.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön, Herr Hellwig. – Ich habe eine Nachfrage: Warum sind Sie der Auffassung, dass man für randomisierte kontrollierte Studien besonders viele Patienten braucht?

Dirk Hellwig: Es geht heutzutage darum, dass man relativ kleine Effekte im patientenrelevanten Outcome beobachten möchte. Aus Gründen der Fallzahlplanung erfordert das häufig relativ hohe Teilnehmerzahlen. Diese Teilnehmerzahlen erlauben es mir häufig nicht, in angemessener Zeit dieses Wissen zu generieren, sprich: bei den niedrigen Patientenaufkommen von seltenen Erkrankungen in einer überschaubaren Zeit ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das war nicht meine Frage.

Dirk Hellwig: ... Patienten zu aktivieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, ich wollte wissen, warum Sie zwischen randomisierten Studien unterschieden und gesagt haben, besonders für randomisierte Studien brauche man hohe Patientenzahlen. Dass man für kleine Effekte große Patientenzahlen braucht, ist mir klar.

Dirk Hellwig: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber warum ist das ein Spezifikum der randomisierten Studien?

Dirk Hellwig: Nein, es ist nicht spezifisch für die randomisierten Studien, dass ich die seltenen Erkrankungen schlechter betrachten kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber Sie hatten ja eine Erkrankung und außerdem weniger Patienten.

Dirk Hellwig: Es gilt quasi für jede Art von prospektiver Studie bei seltenen Erkrankungen.

Fülöp Scheibler: Oder vergleichender Studie. Das gilt ja auch für retrospektive.

Dirk Hellwig: Sagen wir es einmal so: Die Frage ist, was Sie unter „vergleichenden Studien“ verstehen. Ich habe grundsätzlich Probleme, Studien bei seltenen Erkrankungen durchzuführen.

Moderator Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

Stefan Lange: Ganz zu Beginn: Die Definition der Europäischen Union, die Sie herangezogen haben, ist nicht ganz unumstritten. Wenn man das hochrechnet, kommt man auf einen ziemlich hohen Anteil der Bevölkerung, der unter einer seltenen Erkrankung leidet. Das ist das Erste.

Es gibt andere Definitionen von seltenen Erkrankungen in anderen Ländern. In der Europäischen Union sind es 5 auf 10 000. Es gibt andere Definitionen, die gehen auf 5 auf 100 000 oder gar auf 1 auf 100 000. Aber das lassen wir dahingestellt.

Wichtig wäre für mich noch Folgendes – das war mir nicht ganz klar, weil Sie zwischenzeitlich mal von Prävalenz, aber auch von Neuerkrankungsrate gesprochen haben; das sind zwei verschiedene Paar Schuhe: Diese Definition bezieht sich auf die Prävalenz. Das ist etwas anderes. Die Neuerkrankungsrate kann durchaus in der Prävalenz höher liegen. Aber auch das ist, glaube ich, eher nebensächlich und vielleicht auch nicht so ein Problem.

Wenn Sie auf Zahlen von 40 000 oder auch 20 000 Patientinnen und Patienten für eine seltene Erkrankung kommen, so ist das erst einmal eine Größenordnung, mit der man Studien machen kann, besonders wenn man über den nationalen Kontext hinausgeht. Das verbietet nicht die Durchführung von entsprechenden Untersuchungen, wie auch Studien in den Bereichen – Therapiestudien und sonst etwas – gezeigt haben. Es ist ja nicht so, dass wir auf dem Gebiet des Pankreaskarzinoms oder des Melanoms völlig studienfrei sind, sondern dort sind schon in der Vergangenheit zahlreiche Studien durchgeführt worden.

Mir ist aber etwas anderes viel wichtiger. Das habe ich zugegebenermaßen etwas vermisst, weil Sie meines Erachtens die EU-Verordnung bzw. den Kontext nicht vollständig zitieren. Denn hier gibt es sogenannte Erwägungsgründe der EU zu dieser Verordnung. Darin sind zwei Dinge festgestellt.

Erstens. Patienten mit seltenen Erkrankungen haben den gleichen Anspruch auf wirksame Interventionen wie Menschen mit anderen Leiden. Ich sage „Interventionen“, aber im Grunde genommen geht es dabei um Therapien. Ich glaube, dass man das zwanglos – Sie haben das auch gesagt – auf Diagnostik und Vorbeugung erweitern kann. Das ist die eine Feststellung.

Zweitens. Die andere Feststellung, die aber auch klar getroffen worden ist, lautet, dass sie aber auch den gleichen Anspruch auf Sicherheit haben, was – das ist dort auch formuliert worden – bedeutet, dass die gleichen Methoden wie zur Evaluierung von anderen Leiden Anwendung finden sollen.

Insofern haben wir da einen gewissen – wie soll ich sagen – Widerspruch, wie wir damit umgehen müssen. Denn so war auch unsere Frage: Wie sollen wir das jetzt umsetzen? Sie haben sozusagen den Ball wieder zurückgespielt, indem Sie gesagt haben: Das ist eine besondere Herausforderung für den Statistiker, wobei, wenn ich das sagen darf, das Institut nicht nur aus Statistikern besteht. Das ist meines Erachtens auch die gleiche Herausforderung für den Kliniker – aber das nur nebenbei.

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte das unterstützen, was Herr Prof. Hellwig gesagt hat. Wir haben das auch noch einmal genau geprüft – Prävalenzen –, uns auf die letzte Veröffentlichung vom Robert Koch-Institut bezogen und jetzt primär die Definition von ≤ 5 von 10 000 zugrunde gelegt. Ich kann nur noch einmal bestätigen, dass einige Indikationen, die jetzt untersucht werden sollen, zu diesen seltenen Krankheiten gehören.

Ich möchte auf den zweiten Teil Ihrer Frage einzugehen. Was ist das Problem, jetzt Studien durchzuführen? Das Problem ist, dass Sie von vornherein die Methodik sehr hoch ansetzen, indem Sie sagen: Wir wollen eigentlich primär nur die diagnostisch-therapeutische Einheit untersuchen – und dies idealerweise in randomisierten kontrollierten Studien.

Das ist auch wunderbar, soweit es Studien gibt und soweit solche Studien machbar sind. Aber das Problem ist: Wenn ich die diagnostisch-therapeutische Einheit untersuche, habe ich zwei Schritte: Ich habe zum einen ein Diagnostikverfahren und zum Zweiten habe ich Therapien, die sich auch noch in ständiger Wandlung, Fortführung und Modifikation befinden.

Wenn ich mir Studien zusammensuche und dann auch noch sage, es sollten möglichst nur RCTs sein, kommt man vermutlich an Grenzen, weil man sehr viele Variablen darin hat, um einen Effekt, der der PET zuzuschreiben ist, tatsächlich herausrechnen zu können – neben zahlreichen anderen diagnostischen Methoden, die in der Diagnostik und Behandlung von onkologischen Patienten eingesetzt werden, und neben dem, dass ich ... Innerhalb eines meiner Fünf- oder Zehnjahreszeitraumes können sich durchaus Therapieansätze ändern – je nachdem, wie weit ich suche und die Literatur durchgehe. Dann habe ich so viele Variablen am Ende im Modell.

Wenn ich dann noch an den Punkt komme, an dem es sich um seltene Erkrankungen handelt, frage ich mich: Je mehr Variablen ich im Modell habe und adjustieren muss, um einen Effekt zuzuschreiben – das ist sehr komplex –, desto mehr Studienpower brauche ich, um das machen zu können. Wenn ich dann noch so hoch ansetze ... Es gibt ja einen Grund dafür, warum wir Evidenzlevel haben. Es gibt Studientypen, die eben einfacher und pragmatischer durchzuführen sind, als gleich ein RCT zu unternehmen.

Unsere Bitte ist mehrfach schon gewesen, zu schauen und nicht nur von vornherein RCTs zu fordern, sondern die bestverfügbare Evidenz darzustellen und, wie es das SGB V vorgibt, den aktuellen medizinischen Wissensstand darzustellen.

Da sind wir an einem Punkt, an dem gleich die nächste Frage kommt: Warum untersuchen Sie, wenn Sie auf Fryback und Thornbury rekurren und diese zitieren, nicht Stufen 2 bis 5? Sie sagen: Wir wollen Stufe 5 untersuchen und dann Stufe 2. – Warum nicht auch die Stufen dazwischen? Warum nicht 2 bis 5, um, je nachdem wie die Evidenzlage ist, nicht direkt auf diagnostische Studien herunterzugehen, sondern sich durchaus auch Stufen 3 und 4 anzuschauen?

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich logisch nicht verstanden. Sie sagen: Man hat zu wenig Patienten zur Verfügung, um bei der Adjustierung gegebenenfalls zu Aussagen in Modellen zu kommen.

Angela Neumeyer-Gromen: Man hat sehr viele Variablen in Modellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Genau, richtig.

Angela Neumeyer-Gromen: Nicht, weil man ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich verstanden.

Angela Neumeyer-Gromen: Man muss ja die PET ... Man muss den Effekt ...

Moderator Peter T. Sawicki: Warten Sie bitte eine Sekunde, dann wissen Sie, was ich nicht verstanden habe.

Angela Neumeyer-Gromen: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber dann spricht das doch eigentlich dafür, bei seltenen Erkrankungen vorwiegend randomisierte Studien durchzuführen. Denn wenn Sie nicht randomisieren, müssen Sie adjustieren und für Confounder korrigieren. Dann brauchen Sie mehr Patienten. Dann würde das eigentlich ganz umgekehrt – einfach aus logischen Gründen – bedeuten:

(Angela Neumeyer-Gromen: Nein!)

Gerade bei seltenen Krankheiten muss ich Studiendesigns wählen, die meine Endzahl reduzieren. Das ist ein RCT. Das würde ich jetzt logisch ...

Angela Neumeyer-Gromen: Wunderbar. Aber in sehr vielen RCTs müssen Sie trotzdem adjustieren. Die Randomisierung schützt ja nicht davor. Ich kann auch eine Zufallsungleichverteilung haben. Wenn ich hoffe, dass in meinen Variablen die bekannten und unbekanntes Confounder durch die Randomisierung möglichst gleich verteilt sind, kann es durchaus passieren, dass ich da auch adjustieren muss.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber umso mehr bei nicht randomisierten Studien. Ich brauche mehr Patienten in einer nicht randomisierten Studie als in einer randomisierten Studie für eine Aussage. Deswegen würde es logischerweise ...

Ich verstehe Ihr Argument. Nur verstehe ich den logischen Zusammenhang nicht. Denn alles, was Sie gesagt haben, würde dafür sprechen, bei seltenen Erkrankungen randomisierte kontrollierte Studien viel mehr zu fordern als bei nicht seltenen Erkrankungen. Bei einer großen Erkrankung wie Diabetes, die sehr viele Patienten betrifft, kann ich sagen: Ich nehme 100 000 Patienten und adjustiere. – Bei seltenen Erkrankungen muss ich randomisieren, um

zu einer Aussage zu kommen. Oder habe ich das nicht verstanden? Das ist nur eine Verständnisnachfrage.

(Wortmeldung von Dirk Hellwig)

Sie sind auf der Liste, kein Problem.

Angela Neumeyer-Gromen: Es geht mir nicht darum zu sagen, wir wollten keine randomisierten kontrollierten Studien, um das noch einmal ganz deutlich zu machen, sondern wir möchten, dass Sie die bestverfügbare Evidenz darstellen.

Es geht nicht darum zu sagen: Wir sind gegen randomisierte Studien.

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich auch nicht gesagt.

Angela Neumeyer-Gromen: Das möchte ich noch einmal ganz ausdrücklich sagen.

Moderator Peter T. Sawicki: Die logische Verknüpfung zwischen der ersten und zweiten Aussage – Studiendesign und Häufigkeit und seltene Erkrankung – leuchtet mir nicht ein. Ich glaube, sie ist bei Ihnen in Ihrer Aussage auch falsch.

Angela Neumeyer-Gromen: Das weiß ich nicht. Wenn ich andere Studientypen wähle, dann habe ich ... Im RCT habe ich in der Regel eine weitaus höhere Standardisierung als bei anderen Studientypen. Je seltener Erkrankungen sind, desto schwerer wird es fallen, auf solche Patientenzahlen zu kommen, um diesen hohen Standard aufrechtzuerhalten.

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich immer noch nicht verstanden. – Gehen wir nun gemäß der Rednerliste vor. Es haben sich ganz viele Leute gemeldet. Zunächst hat Stefan Lange das Wort.

Stefan Lange: Direkt dazu: Ich weiß nicht ganz genau, ob das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom auch zur Definition seltener Erkrankungen zählt.

(Angela Neumeyer-Gromen: Welches bitte?)

Das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom. Aber egal.

Jedenfalls hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Wesentlichen einen Beschluss zur Anerkennung der Methoden im ambulanten Bereich auf Basis einer Studie gefasst – lassen Sie mich nicht lügen – mit 200 bzw. 250 Patienten, randomisiert. Ich glaube, bei einer seltenen Erkrankung – 20 000 in Deutschland – wird man auf solche Fallzahlen kommen können – auch bei 10 000 oder auch bei nur 5000. Das war eine Studie, die die Anwendung von PET mit der Nichtanwendung von PET verglichen und einen deutlichen Effekt gezeigt hat. Denn – das hatten Sie selbst gesagt – es hängt eben von der Effektstärke ab – übrigens in der Kombination der diagnostisch-therapeutischen Kette.

Davon einmal abgesehen: Es ist sehr nett, dass Sie das auf das IQWiG bezogen haben. Ich weiß nicht genau, wie schnell die Entscheidungsfindung im Gemeinsamen Bundesausschuss vorher war. Das haben Sie geflissentlich nicht beschrieben. Da ging das, glaube ich, mit dem IQWiG schon vergleichsweise schnell. Aber das sage ich nur am Rande. Also passen da Argumentationsketten nicht zusammen. Das war mir jetzt wichtig zu sagen.

Aber wichtig ist: Wir haben nicht nur dieses eine Beispiel, sondern es gibt auch andere Beispiele gut designter Studien mit vergleichsweise geringen Patientenzahlen, die uns wunderbare Aussagen über den Nutzen oder eben auch Nichtnutzen eines diagnostischen Verfahrens liefern können.

Also laufen all Ihre Argumente, dass das nicht möglich sei oder bei seltenen Erkrankungen nicht möglich sei, doch ins Leere. Wir haben doch Beispiele. Mit 200 / 250 Patienten konnte doch der Nutzen der PET demonstriert werden. Warum machen Sie das nicht bei anderen Indikationen auch? Es geht doch, wenn der Effekt denn da ist.

(Wortmeldung von Dirk Hellwig)

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sind auf der Liste. – Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich möchte noch einmal auf die EU-Verordnung zurückkommen. Ich finde es erst einmal bemerkenswert, Herr Lange, dass Sie so grundsätzliche Kritik an dieser EU-Verordnung äußern,

(Stefan Lange: Nein!)

die ja, denke ich, für Deutschland schon übertragbar ist. Wenn wir sehen ...

Stefan Lange: Entschuldigung, das muss ich richtigstellen. Ich habe keine Kritik daran geäußert – im Gegenteil. Ich habe nur gesagt, man möge sie vollständig zitieren.

Frank Grünwald: Nein, Sie haben auch gesagt: Man kann diese Zahlen so oder so bewerten. Es gibt auch andere Definitionen der seltenen Erkrankung.

Stefan Lange: Gut, das war keine Kritik. Das ist einfach nur eine Feststellung.

Frank Grünwald: Gut, okay. Also sind Sie mit der EU-Verordnung in dem Punkt doch einverstanden?

Stefan Lange: Was heißt „einverstanden“? Das ist eine Definition. Ich sage nur: Es gibt auch andere Definitionen.

Frank Grünwald: Gut. – Für die DGN sehen wir durchaus das Problem, das sich für das IQWiG stellt, bei seltenen Erkrankungen gleich gute Daten zu erheben. Das bedeutet, dass man unter Umständen Patienten mit diesen Orphan Diseases ein wirksames Diagnostikum

oder Therapeutikum länger als solchen Patienten vorenthalten muss, die eine häufige Erkrankung haben, weil Sie mit Recht sagen: Diesen Patienten muss die gleiche Sicherheit zugestanden werden.

Das bedeutet im Extremfall, wenn man die gleiche statistische Power voraussetzt, dass diesen deutschen Patienten ein Verfahren, das in anderen Ländern schon routinemäßig eingesetzt wird, länger vorenthalten wird, wenn sie eine seltene Erkrankung haben.

Stefan Lange: Das stimmt nicht. Sie haben ja selbst die Arbeit geschrieben. PET ist in Deutschland flächendeckend. Das muss man richtigstellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber wir haben eine Rednerliste.

Stefan Lange: Ich wollte es nur richtigstellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich kann dich ja darauf aufnehmen.

(teilweise Heiterkeit)

Frank Grünwald: Ich sehe ein Problem. Sie haben mit den deutschen Zahlen argumentiert. Sie sagten: Wir haben jetzt x Patienten mit dieser seltenen Erkrankung in Deutschland. Wir müssen jetzt soundso viele in diese Studie einschließen. – Sie haben relativ geringe Zahlen genannt und sozusagen impliziert, es müsse doch machbar sein, mit einer solchen Patientenzahl in Deutschland eine Studie aufzulegen.

Nun frage ich mich, warum wir uns nur auf deutsche Zahlen beziehen und warum wir nicht internationale Daten nehmen können.

(Stefan Lange: Richtig!)

Denn die Erkrankungen sind in Deutschland zwar etwas anders verteilt, aber im Grunde muss man sich nicht auf diese deutschen Zahlen beziehen, sondern man muss das internationale Umfeld nehmen. Das ist für mich ein sehr wichtiger Punkt. Wir können das nicht nur in Deutschland definieren. Wir müssen zumindest EU-weit denken.

Insofern muss bezüglich dieser EU-Verordnung Konsens bestehen, und man muss sich nicht nur auf die deutsche, sondern auch auf die europäische Situation konzentrieren. Wir müssen irgendwo im Einklang sein.

Wir sehen in der Tat das Problem, das das IQWiG hat, weil für Deutschland sozusagen etwas definiert werden soll, das im Grunde europäisch oder international zum Teil schon definiert ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Entschuldigung, ich habe noch einmal eine Nachfrage: Wir haben doch nicht geschrieben, dass wir uns nur auf Studien beziehen, die in Deutschland mit deutschen Patienten gemacht werden.

Frank Grünwald: Nein, aber die Modellrechnungen ...

Moderator Peter T. Sawicki: Wir würden auch Studien aus Kanada, aus Australien oder aus den USA akzeptieren.

Frank Grünwald: Die Modellrechnungen, die Herr Lange vorgeschlagen hat, bezogen sich aber auf die deutschen Zahlen. Man muss diese Zahlen der Orphan Diseases gar nicht nehmen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich verstehe die ganze Zeit Folgendes nicht: Die Argumentation lautet, bestimmte Studien, die gut wären, sind bei Patienten mit Orphan Diseases nicht möglich.

Frank Grünwald: Nein, das ist gar nicht gesagt, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Sondern?

Frank Grünwald: ... sondern ich wollte bei den Modellrechnungen, die Herr Lange angestellt hat, nur infrage stellen, dass man von diesen Orphan Diseases nur die deutschen Zahlen nimmt, um dann Studien zu generieren. Das würde sozusagen bedeuten: Nur deutsche Studien würden gelten. Das muss ja gar nicht sein.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, natürlich nicht.

Frank Grünwald: Insofern kann man nicht die Zahlen für Deutschland nehmen, sondern man muss die Erkrankung beispielsweise in Europa nehmen. Das war mein Kernpunkt. Insofern muss auch die Bewertung der ganzen Systematik durch das IQWiG zumindest im europäischen Konsens erfolgen. Das war mein Kernpunkt.

Moderator Peter T. Sawicki: D'accord, natürlich, selbstverständlich. Oder auch im weltweiten.

Frank Grünwald: Oder auch im weltweiten, noch besser. Da ist die Inzidenz der ...

Stefan Lange: Sie haben „Konsens“ gesagt. Meinen Sie „Konsens“ oder „Kontext“?

Frank Grünwald: Auch irgendwo im Konsens.

Stefan Lange: Okay, gut.

Frank Grünwald: Das muss auch irgendwo im Konsens erfolgen. Das war kein Versprecher. Wir können die deutsche Medizin nicht komplett von der europäischen abkoppeln.

Moderator Peter T. Sawicki: Das wäre etwas, worüber wir vielleicht noch unter „Verschiedenes“ sprechen könnten: Leitlinien, Konsens, Zwischen... (Satzende nicht verständlich)

Ich möchte das auf einen Punkt fokussieren, damit wir das nacheinander besprechen können, damit eine gewisse Ordnung hineinkommt: Braucht man bei Patienten, die seltener sind als andere Patienten, besondere methodische Anforderungen? Ist das der Fall oder ist das nicht der Fall?

Ich habe eine Rednerliste, möchte aber diejenigen bitten, die sich gemeldet haben, sich erst einmal auf diesen Punkt zu konzentrieren.

(Wortmeldung von Jörg Kotzerke)

Sie kommen auch noch auf die Liste. – Wir kommen auf alle Punkte zu sprechen, nur nacheinander. Erst einmal müssen wir diesen Punkt abschließen. – Jetzt ist Herr Sauerland dran.

Stefan Sauerland: Das mit den europäischen Studien ist natürlich der richtige Ansatz. Andere Länder machen das vor. Die Kanadier haben einige Aktivitäten gestartet.

Man sollte auch Folgendes bedenken: Es gibt auch Indikationen, die nach Ihrer Definition bzw. nach europäischer Definition als selten bezeichnet werden müssten, zum Beispiel der Morbus Hodgkin mit unter 2000 Neuerkrankungen pro Jahr. Darüber gibt es eine randomisierte Studie, die meines Wissens in Italien durchgeführt wurde. Daher ist es durchaus möglich, auch über diese scheinbar so seltenen Indikationen Studien zu machen. Man muss sich gegebenenfalls europaweit zusammensetzen.

Folgender Punkt kommt auch immer wieder vor: Wir wollen natürlich auch nicht die Tumoren immer feiner in Subtypen, Subentitäten und bestimmte Stadien aufsplitten. Das hat keinen Sinn. Die meisten Tumoren, wenn es seltenere Formen gibt, werden in einer größeren Studie subsumiert, die eben für alle Tumore dieses Organes gilt. Dann ist das Studienergebnis natürlich auch für alle Subentitäten gültig.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Herr Lange, ich habe Sie so verstanden, als würden Sie darüber nachdenken, ob man einen Analogieschluss zu den nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen ziehen kann, weil wir bei dieser Tumorentität, die die häufigste ist, so eine randomisierte Studie haben.

gegebenenfalls Tumorentitäten, zusammenzufassen, würde ich sie in eine Studie packen, um solche Managementkonzepte zu überprüfen, um dann zu schauen, ob in den verschiedenen Subentitäten die Effekte vergleichbar sind, um dann diesen Analogieschluss in der Studie führen zu können. Aber man sollte nicht von einer kleinen Studie plötzlich auf die gesamte Welt schließen. Das halte ich, ehrlich gesagt, nicht für praktikabel.

(Widerspruch von Dirk Hellwig)

Herr Hellwig schaut schon skeptisch. Denn wenn das schon nicht innerhalb einer Studie funktioniert, wie soll es denn dann von einer Studie auf die Nichtstudiensituation gehen? Das kann ich nicht ganz nachvollziehen.

Ich wollte nur eines nur ...

Moderator Peter T. Sawicki: Du bist sowieso dran. Das war jetzt nur die Antwort.

Stefan Lange: Es gab ein Missverständnis, dass ich irgendwelche ... Ich habe gar keine Modellrechnungen aufgestellt. Ich habe nur diese Zahlen: 200 / 250 Patienten der Studie. Ich stimme Ihnen völlig zu – genau das habe ich übrigens auch gesagt –, dass wir über den deutschen Tellerrand hinausschauen und sagen sollten: Wir haben Europa, wir haben im Grunde genommen die Welt. – Das heißt, da können wir natürlich noch viel mehr Studien machen, wenn wir eben nicht nur national denken.

Folgendes ist noch einmal ganz wichtig: In unsere Bewertungen fließen immer internationale Daten ein, so sie denn auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Dafür sind wir auch schon wieder kritisiert worden. Es gibt eine italienische Studie, von der es hieß, sie sei nicht auf Deutschland übertragbar. Im Grunde genommen ist es schwierig, aber ich glaube, dem kann man nur zustimmen. Natürlich müssen wir weltweit schauen. Dann werden auch viel mehr solcher Studien gemacht werden.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Es freut mich, dass ich auch einmal an der Reihe bin.

Moderator Peter T. Sawicki: Nach der Rednerliste – fast.

Dirk Hellwig: Genau. Ich hatte zwischendrin den Eindruck, dass Herr Lange von der Rednerliste ausgeschlossen ist. Deswegen freue ich mich, dass die Gesprächsführung das Wort wieder der Reihe nach erteilt.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, Herr Lange ist direkt angesprochen worden von Ihnen. Dann war das so gemeint, dass er außer der Reihe die Möglichkeit hat, auf diese Frage zu antworten. Aber jetzt sind Sie unbegrenzt dran.

Dirk Hellwig: Dann will ich konzentriert antworten. Herr Lange hatte gerade das Thema angesprochen, es wäre wunderbar, wenn man eine richtige Studie für alle Entitäten aufsetzen könnte. Sie haben dann direkt meine Reaktion gesehen, dass ich Zweifel habe, weil Sie ganz gewisse Kriterien haben, überhaupt Studien für Ihre weitere Bewertung zu akzeptieren. Wenn Studien Mischkollektive aufweisen, die nicht zu Ihrem Berichtsplan passen, wird die Studie nicht für die weitere Analyse akzeptiert. Oder ist das nicht so?

Stefan Lange: Das ist nicht so. Das ist falsch.

Dirk Hellwig: Gut. Dann können wir uns gerne bemühen, eine derartige Studie aufzusetzen.

Mir fällt in dem Zusammenhang direkt ein, dass es ein nordamerikanisches Register gibt, in dem PET-Untersuchungen erfasst werden und die Änderung des therapeutischen Vorgehens dokumentiert wird.

(Heiterkeit von Stefan Sauerland)

Sie grinsen. Das ist auch eine Studie, die von Ihnen nicht akzeptiert wird, weil sie nicht hoch genug im Level bei Fryback und Thornbury ist, um Ihren Qualitätskriterien zu genügen.

Stefan Lange: Und die Autoren der Studie selbst auch nicht; davon einmal abgesehen.

Dirk Hellwig: Dann möchte ich gerne noch auf eine Reihe von Punkten eingehen, die Sie zwischendrin angesprochen haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte.

Dirk Hellwig: Sie hatten zur Diskussion gestellt, ob das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom eine seltene Erkrankung ist. Das ist es definitiv nicht, weil die Erkrankungszahl über 40 000 pro Jahr in Deutschland liegt. Es erfüllt also nicht die Kriterien.

Sie haben mehrfach herangezogen, dass man es doch damit geschafft habe, eine Studie zu realisieren, die 200 bis 250 Patienten prospektiv randomisiert untersucht und die Wertigkeit von PET in der Diagnostik abgeklärt hat. Das zeigt, dass es einer entsprechend großen Patientenzahl bedarf, um das Ganze zu realisieren.

Wir dürfen nicht vergessen, dass es auch an einer ganz gewissen Infrastruktur hängt, derartige Studien entsprechend durchführen zu können. Das ist im – wahrscheinlich beziehen Sie sich auf die Van-Tinteren-Studie – im niederländischen Versorgungskontext durchgeführt worden. Wir haben hier in Deutschland die Versorgungsrealität wahrzunehmen, dass eben die Versorgung von vielen Tumorerkrankungen nicht einzig und allein an spezialisierten Zentren erfolgt, sondern dass wir der Bevölkerung, wie es politisch gewollt ist, eine heimatnahe Versorgung anbieten wollen, sodass wir Schwierigkeiten haben, gerade bei seltenen

darüber machen, dass wir eben durchaus Subentitäten von den Indikationen betrachten, die weiter analysiert werden müssen.

Dann möchte ich noch einen weiteren Punkt anführen, den Sie vorhin angeschnitten haben. Sie haben gefragt, ob uns wirklich die Erwägungsgründe bewusst sind, welche in der europäischen Administration schließlich dazu geführt haben, diese Verordnung für die seltenen Erkrankungen heranzuführen.

Es wird von Ihnen gesagt, dass die gleichen Ansprüche an die Sicherheit gestellt werden. Das ist richtig, aber man darf nicht vergessen, dass es für die europäische Arzneimittelbehörde EMEA ein erleichtertes Zulassungsverfahren für Orphan Drugs gibt. Man sollte das nicht ignorieren. Das haben Sie nicht erwähnt. Sie haben gesagt, die gleichen Methoden würden angewandt werden. Das stimmt nicht. Es gibt separate Zulassungsverfahren für seltene Erkrankungen. – Sie nicken. Ich sehe, das ist Ihnen auch bewusst. Dann, denke ich, haben wir diese Dinge erst einmal.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe noch eine Nachfrage. Sie haben gesagt, dass in Studien mit PET bei den Pankreaskarzinomen, bei denen keine erfolgreichen Therapien vorhanden sind, auch keine Effekte zu erwarten seien. Habe ich Sie richtig verstanden?

Dirk Hellwig: Das ist ganz allgemein methodisch gesprochen.

Moderator Peter T. Sawicki: Genau.

Dirk Hellwig: Das hat noch nicht einmal etwas mit PET zu tun, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, das ist richtig.

Dirk Hellwig: ... sondern ist ein ganz allgemeines biometrisches Problem.

Moderator Peter T. Sawicki: Eben.

Dirk Hellwig: Wenn ich einen patientenrelevanten Endpunkt, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist mir klar.

Dirk Hellwig: ... sprich: Mortalität, betrachte ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist nicht meine Frage. Meine Frage ist: Würden Sie methodisch daraus schließen – es geht ja um die methodischen Gründe –, dass wir Erkrankungen ausschließen sollten, bei denen keine erfolgreiche Therapie vorhanden ist?

Dirk Hellwig: Von was wollen Sie diese Erkrankungen ausschließen?

Moderator Peter T. Sawicki: Aus der Untersuchung. Sie sagen: Da kann PET auch keinen Sinn haben – von vorneherein.

Dirk Hellwig: Nein, das ist nicht richtig. Denn PET hat nicht nur die Bedeutung, dass wir eine Erkrankung an sich erkennen, sondern es spielt eine gewisse Rolle in der Versorgung, in der Erkennung der Ausbreitung der Erkrankung und kann durchaus, auch wenn auf die Mortalität kein Effekt zu sehen ist, einen wesentlichen Beitrag in der klinischen Versorgung des Patienten leisten, beispielsweise über die Lokalisation und Detektion von Tumormanifestationen wie einer Lokalthherapie beispielsweise, zwecks Schmerzminderung oder Vermeidung von solchen Problemen.

Moderator Peter T. Sawicki: Also in der Palliation, meinen Sie.

Dirk Hellwig: Genau.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut, das habe ich jetzt verstanden, danke schön. – Wir machen weiter in der Rednerliste, Herr Skipka.

(Peter T. Sawicki verlässt den Raum. – Moderation: Stefan Sauerland)

Guido Skipka: Ich möchte noch einen allgemeinen Punkt anführen, was die Wahl des Studiendesigns bei seltenen Erkrankungen angeht – erst einmal unabhängig von der Diskussion, ob das alles seltene Erkrankungen sind. „Seltene Erkrankungen“ bedeutet: kleine Fallzahlen in Studien. Das bedeutet, dass man unpräzise Ergebnisse bekommt, oder statistisch ausgedrückt: Die Konfidenzintervalle werden breit.

Das gilt aber erst einmal für alle Studientypen. Es gilt nicht bei den höherwertigen Studien, dass sie breiter oder unpräziser als andere Studientypen werden. Ich finde, das ist ein wichtiger Punkt. Das ist das eine. Man hat also bei seltenen Erkrankungen unter Umständen das Problem, unpräzise Ergebnisse zu bekommen. Das lässt sich auch statistisch nicht lösen – anders, glaube ich, auch nicht.

Jetzt kommt aber noch eine zweite mögliche Fehlerquelle hinzu. Das sind sogenannte Verzerrungen, systematische Abweichungen. Sie sind ganz klar bei Studientypen der unteren Hierarchien eklatant größer als bei höherwertigen Studien. Ich würde folgendermaßen argumentieren – deswegen verstehe ich Ihre Argumente nicht ganz: Wenn ich also schon bei seltenen Erkrankungen bin und mit unpräzisen Ergebnissen rechnen muss, warum soll ich dann auch noch Biaspotenzial einführen, mir also auch noch Ergebnisse anschauen, die möglicherweise hochgradig verschoben sind?

Moderator Stefan Sauerland: Als Nächste steht Frau Neumeyer-Gromen auf der Liste.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte etwas zur Frage der Durchführbarkeit und Machbarkeit von Studien sagen und noch einmal auf Herrn Lange eingehen, weil Sie sagen,

Sie seien uns schon so entgegengekommen, dass Sie in den Evidenzkeller gehen und sich jetzt auch Stufe-2-Studien nach Fryback und Thornbury anschauen.

(Peter T. Sawicki betritt wieder den Raum. – Moderation: Peter T. Sawicki)

Meine Frage ist: Warum schauen Sie sich dann nicht Stufen 3 und 4 im Hinblick auf die Auswirkungen auf das diagnostische Denken und auf das therapeutische Management an?

Fryback und Thornbury sagen: Dann fangen wir an mit Case Series, mit klassischem Vorher-Nachher-Design und ganz einfachen Studientypen. Sie werden mir doch jetzt nicht widersprechen, wenn ich sage: Bei denen, die explizit in diesem Papier genannt sind, fängt man an zu schauen, was es für Auswirkungen auf diese Zielgrößen hat, dass diese Case Series einfacher, schwieriger oder ebenso schwierig durchzuführen sind wie hochstandardisierte RCTs in Universitätszentren. Da gibt es eindeutig Unterschiede von der Machbarkeit, der Durchführbarkeit und dem Standardisierungsgrad her.

Dann möchte ich noch auf einen anderen Punkt eingehen. Es geht auch um die Zielgrößen, die Sie festlegen. Mir ist besonders Folgendes aufgefallen, was auch die Machbarkeit von Studien angeht: Sie sagen, die Mortalität ist letztlich maßgeblich, da es um Erkrankungen, die tödlich enden können, und um Patienten geht, die zum Teil sehr schlechte Prognosen haben. Alle Zielgrößen werden davon abhängig gemacht.

(Stefan Lange: Das stimmt gar nicht!)

Okay. Dann zitiere ich aus Ihrem vorläufigen Berichtsplan

„Da es sich bei allen hier untersuchten Fragestellungen um potenziell tödliche Erkrankungen handelt, erfolgt die Bewertung der Zielgrößen krankheitsfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität.“

Das ist für mich ein Studienprotokoll. Ich verstehe das so und frage Sie, wie man so einen Satz zu verstehen hat. Wenn Sie dann Studien durchführen und sagen letztlich ist die eigentlich interessierende Variable die Mortalität, wird ein RCT bzw. eine so hochstandardisierte Studie umso schwerer durchführbar, denn ich brauche auch lange Follow-up-Zeiten, je nachdem um welche Krebserkrankung es sich handelt.

Dann kommt noch ein anderer Punkt. Sie sagen, Sie diskutieren auch: Wenn therapeutische Managementänderungen zu verzeichnen sind, muss sich das aber am Ende irgendwie auf den von Ihnen definierten patientenrelevanten Nutzen auswirken, der sich – das muss zumindest gezeigt werden – in Morbidität, Lebensqualität und Mortalität ausdrückt. Es muss gezeigt werden, dass es dabei zumindest keinen relevanten Unterschied gibt oder dass es auch zum Beispiel in Bezug auf die Prognose oder die prognostische Genauigkeit keinen Nachteil gibt in Bezug auf diese von Ihnen definierten Zielgrößen.

Wenn das so ist, haben Sie vorgeschlagen, könnte man auch Nichtunterlegenheitsstudien durchführen. Aber dabei muss ich Ihnen ganz klar die Frage stellen: Wie wollen Sie die denn machen? Dafür brauchen Sie noch mehr Studienpower. Wenn Sie solche kleinen Unterschiede zeigen sollen, bekommen Sie noch mehr Probleme mit der Präzision – und dann das Ganze noch im Setting von RCTs.

Insofern sind damit natürlich noch einige andere Fragen verbunden. Die Machbarkeit hängt natürlich auch von den Zielgrößen ab, die ich definiere. Wie dieser Satz, alles stehe in Abhängigkeit von der Mortalität, zu verstehen ist, ist auch ein ganz wichtiges Kriterium.

Wie gesagt wäre es für uns noch wichtig, die prognostische Genauigkeit bzw. die Prognose als solche explizit als Zielgröße zu definieren – und nicht nur die anderen drei von Ihnen definierten patientenrelevanten Zielgrößen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist vielleicht ein ganz allgemeines Problem der Lebensqualität.

(Angela Neumeyer-Gromen: Okay!)

Vielleicht kann ich das auch unabhängig davon klären. Wenn Sie sich in Kurzzeitstudien die Lebensqualität oder die Nebenwirkungen anschauen und beispielsweise bei einer Tumorerkrankung eine Bestrahlung mit einer Placebobestrahlung vergleichen würden, wäre die Placebobestrahlung überlegen.

(Zustimmung von Angela Neumeyer-Gromen: Okay!)

Das kann es nicht sein. Es ist nicht ausreichend, nur darauf zu schauen. Man muss auch schauen: Erreicht man eigentlich den Endpunkt, den man erreichen will, nämlich die Reduktion der Komplikationen einer Erkrankung und letztlich auch der Mortalität? Man kann die Lebensqualität nur anschauen – unabhängig davon, ob es sich um diagnostische, therapeutische, Operationsstudien oder Medikamente handelt –, wenn man das Ziel, das man damit erreichen will, auch erreicht. Sonst haben Sie eine Verzerrung durch die Reduktion der unerwünschten Effekte.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich kann Ihnen teilweise folgen, denn: Was ist mit dem Szenario – das hängt auch ganz stark von Patientenpräferenzen ab –, wenn ich Lebensqualität verbessere, die Morbidität verbessere, auf bestimmte, sehr schmerzhafte Prozeduren verzichten kann, mehr Lebensqualität erzielen kann, aber an der Mortalität nichts verändern kann bzw. wenn sie vielleicht sogar geringer ist?

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist positiv.

Angela Neumeyer-Gromen: Ja, aber das geht doch dann nicht mit so einer Formulierung: Alles steht in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität. – Die Zielgröße Mortalität ist doch immer so in einem Studienprotokoll definiert, dass ich sie senken möchte.

(Stefan Lange: Nein, das ist falsch!)

Da entstehen konkurrierende Outcomes. Das will ich nur deutlich machen.

Stefan Lange: Was Sie gerade gesagt haben, ist falsch. Es ist so, wie Herr Sawicki sagt. Sie müssen zumindest Informationen darüber haben.

Jetzt nehme ich noch einmal diese herrliche Van-Tinteren-Studie, die genau das gezeigt hat, worauf Sie hinauswollen. Dort ist eine Managementänderung demonstriert worden, nämlich eine Reduktion von überflüssigen Thorakotomien. Gleichzeitig musste aber der Studie zu entnehmen sein, dass deshalb die Patienten nicht häufiger sterben. Umgekehrt wird also ein Schuh daraus. Das nennt man eine Nichtunterlegenheitsfragestellung.

Das geht sogar noch weiter. Natürlich könnten Sie, wenn man die Lebensqualität betrachtet, argumentieren: Mir ist es ein gewisser Gewinn an Lebensqualität sogar wert, dass ich bereit bin, ein bisschen an Mortalität oder an Sterblichkeit bzw. an Übersterblichkeit einzukalkulieren. Auch das können Sie natürlich in einer Studie untersuchen. Das hat es auch schon gegeben – nicht im Bereich dieser PET ...

Moderator Peter T. Sawicki: Qualys.

Stefan Lange: ... und auch nicht im Bereich der Qualys, sondern im Bereich der Herzinsuffizienz zum Beispiel. Das können Sie machen. Das muss man aber eben machen. Man muss es vorher festlegen. Das ist unter dieser Formulierung zu verstehen. Das heißt nicht, dass man immer irgendwie eine Verbesserung der Überlebenszeiten demonstrieren soll. Das heißt es mitnichten. Das heißt nur: Man muss es auch im Blick haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Man darf nicht irgendetwas machen, bei dem man weniger Nebenwirkungen, hinterher aber das eigentliche Ziel vergessen hat, nämlich die erfolgreiche Behandlung des Tumors. Das darf dabei nicht verloren gehen. Das muss man im Blick haben. Aber das haben Sie wahrscheinlich auch gar nicht so gemeint.

Ich würde jetzt gerne die Rednerliste schließen und bitte alle, die sich noch gemeldet haben – ich habe noch fünf Namen auf der Rednerliste –, sich wirklich zu diesen seltenen Erkrankungen zu äußern. Denn diese Diskussion wird jetzt sehr breit, und alles ist interessant. Ich bin sehr froh über diese breite Diskussion, jedoch verlieren wir uns ein bisschen auf Nebenschauplätzen. – Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ich möchte auf das eingehen, was Herr Sauerland gesagt hat. Sie haben empfohlen, dass man die Tumorentitäten nicht immer weiter herunterbrechen, sondern eher Komplexe zusammenfassen sollte. Sie haben eine skandinavische Studie zitiert.

Aus meiner Sicht kann man das nicht machen. Wir reden zum Beispiel über das Schilddrüsenkarzinom, das ohne Zweifel eine Orphan Disease ist. Dahinter verbirgt sich neben dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom auch das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das nur etwa 5 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht. Das heißt, rund gerechnet haben wir in Deutschland 5000 Neuerkrankungen an Schilddrüsenkarzinomen und etwa 250 Neuerkrankungen an medullären Schilddrüsenkarzinomen.

Es hat keinen Sinn, das zu einer Tumorentität zusammenzufassen, denn das biologische Verhalten dieses Tumors ist völlig anders. Zum Teil sind die Tracer, die wir für die PET einsetzen, völlig anders. Das heißt, wir müssen das sehr wohl differenzieren. Das heißt, es hat keinen Sinn, Tumorentitäten, auch wenn sie beispielsweise aus einem einzigen Organ kommen oder sonst irgendwie zusammenzufassen sind, in einer Studie zusammenzufassen oder auch Studien zu nehmen bzw. zu fordern, in denen sie zusammengefasst sind.

Nur weil die Erkrankung selten ist und man möglichst schnell statistische Power erreichen will, hat das aus klinischer und aus wissenschaftlicher Sicht keinen Sinn.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Darauf will ich direkt antworten. Ich hätte es gerne einmal ein bisschen praktischer. Sie beraten gerade im G-BA den Bericht zu Lymphomen und versuchen, daraus eine Richtlinie abzuleiten. Wir sind leider nicht in der Themengruppe dabei. Gibt es denn Studien, die Sie diskutieren, die wir in den ersten Bericht, in den Lymphombericht, nicht eingeschlossen haben, die aber relevant wären, die also aus Ihrer Sicht genau diese Kriterien erfüllen würden, die Sie fordern, und die dann den Nutzen der PET nachweisen können?

Moderator Peter T. Sawicki: An wen richtet sich die Frage?

Fülöp Scheibler: Das war eine Frage an Frau Neumeyer-Gromen oder auch an Herrn Prof. Hellwig, damit ich nachlesen und mir diese Studien einmal anschauen kann. Vielleicht haben wir tatsächlich etwas übersehen.

Dirk Hellwig: Die Frage ist, ob wir hier darüber reden dürfen, weil der Beratungsprozess im G-BA ein nicht öffentlicher Prozess ist. Das hier ist eine öffentlich dokumentierte Veranstaltung.

Fülöp Scheibler: Aber eine Studie können Sie mir auf jeden Fall nennen, die genau zu dem Thema passen würde. Sie verraten mir ja nicht, was im G-BA beraten wird. Sie nennen mir nur eine Studie. Das dürfen Sie im Rahmen des Stellungnahmeprozesses jederzeit gerne tun. Sie sagen mir einfach nur einen Autor, eine Jahreszahl und ein Journal.

(Frank Grünwald: Das können wir nicht machen!)

Das können Sie nicht machen?

(Zuruf: Das geht, glaube ich, so nicht!)

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist eine klare Antwort: Das geht nicht. Herr Scheibler, Sie haben gefragt, die Antwort ist nein. – Stefan Lange.

Stefan Lange: Ich würde gerne aktuell auf Herrn Grünwald eingehen, weil das ein bisschen kontrastiert. Herr Hellwig schien sich mit dem sozusagen anfreunden zu können im Zusammenhang mit dieser berühmten Registerstudie aus den USA, in der ja nun genau das getan wurde.

Vielleicht hängt das ein bisschen von der Fragestellung ab. Ich kann das sehr gut nachvollziehen, was Sie gesagt haben: Es hat keinen Sinn, Äpfel und Birnen irgendwie in einen Topf zu werfen. – Oder vielleicht hat es doch Sinn. Wenn ich mir nämlich die Frage stelle, ob Äpfel oder Birnen schmecken, kann ich sie sehr wohl in einen Topf tun und feststellen: Ja, sie schmecken.

Moderator Peter T. Sawicki: Apfel-Birnen-Konfitüre ergibt das.

Stefan Lange: Daher ist es immer die Frage der Fragestellung.

Aber dann möchte ich gerne etwas zu Folgendem sagen: Der Hinweis auf Kinderonkologie / PET ist ein wunderbarer Hinweis. In der Kinderonkologie – das wissen Sie – werden etwa 90 % der Kinder in klinischen Studien behandelt. Das ist eine Situation, die wir sehr begrüßen, die extrem zum Erkenntnisgewinn beiträgt und in der Kinder in einem kontrollierten Setting und nicht in einer völlig unkontrollierten Situation behandelt werden.

Wenn Sie unsere Berichte genau lesen und verfolgen, stellen Sie fest: Das Credo ist immer, dass wir uns wünschen, dass weitere Erkenntnisse im Rahmen von klinischen Studien gesammelt werden. Dagegen spricht also überhaupt nichts. In der Erwachsenenonkologie haben wir diese Situation nicht. So viel zur Kinderonkologie.

Sie hatten das Beispiel mit der Pankreasstudie erwähnt. Darüber haben wir im Grunde genommen schon gesprochen: Es geht eben nicht nur um Fragen des Überlebens, sondern natürlich auch um Fragen der Lebensqualität, der Komplikationsverminderung, der Morbiditätsverminderung, auch der behandlungsbedingten Komplikationsverminderung, aber Ihr Hinweis lautete – er ist völlig richtig: Bitte die eigentlichen Ziele der Therapie bzw. der Beeinflussung der Erkrankung im Kopf behalten und nicht einfach ausblenden.

Die Van-Tinteren-Studie ist ein Beispiel. Darin hat man gezeigt: Wir können die überflüssigen Thorakotomien vermindern, aber nicht auf Kosten des Überlebens. – Mehr ist mit diesem Satz nicht gemeint.

Ich stimme Ihnen zu; jetzt sind wir sozusagen doppelt unvollständig gewesen. Sie haben die Erwägungsgründe nicht genannt. Ich habe jetzt die Frage der Zulassung nicht genannt. Dann sind wir sozusagen quitt. Nichtsdestotrotz bleiben die Erwägungsgründe der EU.

Was die EMEA daraus macht, ist eine ganz andere Frage. Denn die EMEA hat sich im Grunde genommen jetzt ein Regelwerk gegeben, gegebenenfalls auf Basis dieser EU-Verordnung, aber die Erwägungsgründe sind von der EU nicht widerrufen worden. Die EU hat nämlich gesagt: Diese Patienten haben den gleichen Anspruch auf Wirksamkeit und Sicherheit, und deswegen sollten keine anderen Methoden angewendet werden. – Ich kann das nicht ändern. Das ist nicht widerrufen worden. Das steht da so. Das kann ich Ihnen auch gerne schicken, wenn Sie daran interessiert sind. Das ist auch öffentlich verfügbar.

Zur letzten Frage: Fryback und Thornbury, Stufen 3 und 4, Änderung im diagnostischen therapeutischen Management. Ich gestehe: Ich habe es nicht genau im Kopf. Ich bin aber sehr sicher, dass sie sich dort sehr nebulös äußern, weil nämlich gar nicht klar ist, was das für Studien sein sollen. Dass sie nun Case Series vorschlagen, ist allenfalls am Rande erwähnt. Natürlich ist es das Mindeste, dass man irgendwie eine valide Erhebung hat: Hatte jemand Vorkenntnis des diagnostischen Prozederes, unter Umständen mit allen anderen im Kopf? Was hat er sich danach überlegt?

Aber natürlich ist aufgrund dessen, was wir gerade besprochen haben, doch klar: Es reicht nicht, dass jemand sagt: Jetzt mache ich einmal aufgrund von PET etwas ganz anderes. – Ich muss doch wissen, ob das, was er sich an Neuem überlegt hat, sinnvoll war. Man kann doch nicht ernsthaft meinen, dass das als Nutznachweis ausreichen soll. Wir brauchen doch auch diese anderen Informationen. Das ist mir sehr wichtig.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich möchte noch kurz einen Kommentar – vielleicht auch abschließend – zu van Tinteren ...

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sind der Letzte auf der Liste.

Dirk Hellwig: Mortalität konnte van Tinteren nicht zeigen.

(Stefan Lange: Das wollte er auch gar nicht!)

Also den Vorteil des Einsatzes der PET-Untersuchungen auf die Mortalität.

Inzwischen gibt es eine andere Studie, die das belegt hat. Inzwischen ist Tatsache, dass das auch einen Effekt auf die Mortalität hat.

Ich kann nur beipflichten, dass die Betrachtung der Mortalität nicht die einzige Größe ist. Sie hatten das vorhin auch schon kurz klargelegt. Ein anderes Beispiel, bei dem es nicht sinnvoll ist, nur auf die Mortalität zu schauen, sind Tumoroperationen, ob ich einen Patienten operiere oder nicht. Die 30-Tage-postoperative-Mortalität wird bei den operierten Patienten immer höher sein. Deswegen ist das nicht immer die Zielgröße.

Aber ich kann Frau Neumeyer-Gromen nur beipflichten. Der Berichtsplan muss unbedingt geändert werden in dem Sinne, dass diese Formulierung, dass man ausschließlich die Mortalität betrachten will – das schreiben Sie explizit an einer Stelle –,...

(Stefan Lange und Fülöp Scheibler: Nein! – Gegenruf von Angela Neumeyer-Gromen: Ich habe das zitiert: Seite 73!)

... geändert wird. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, der mir am Herzen liegt. Ich weiß nicht, ob das von Ihnen wirklich so gewollt ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann schauen wir nach. Seite 73. Welche Zeile?

Angela Neumeyer-Gromen: Da steht:

„Da es sich bei allen hier untersuchten Fragestellungen um potenziell tödliche Erkrankungen handelt, ...“

Stefan Lange: Dort heißt es auch „in Abhängigkeit“. Das heißt natürlich: unter Betrachtung der Zielgröße Mortalität. Das ist damit gemeint. Das haben wir versucht, jetzt zu erläutern.

Dirk Hellwig: Ich denke, man sollte unbedingt noch einmal klarstellen, dass Sie

(Angela Neumeyer-Gromen: Vorletzter Abschnitt! – Stefan Lange: Ja!)

das hoffentlich anders gemeint haben, dass also auch die anderen etablierten patientenrelevanten Endpunkte ...

Moderator Peter T. Sawicki: Aber selbstverständlich. Das steht in unseren Methoden. Das ist keine Frage. Wir können jetzt noch einmal protokollarisch festhalten, dass das so gemeint ist.

Dirk Hellwig: Dann möchte ich noch einen Kommentar dazu abgeben. Herr Lange hat gerade gesagt, dass außerhalb der Kinderonkologie, in der wir die gewünschte Situation haben, dass 90 % der Patienten in Studien versorgt werden, die onkologische Versorgung völlig unkontrolliert ablaufen würde.

(Stefan Lange: Das habe ich nicht gesagt!)

Das haben Sie gesagt.

(Stefan Lange: Nein, das habe ich nicht gesagt. Wir können das im Wortprotokoll nachlesen. Das habe ich mit Sicherheit nicht gesagt!)

Es gibt genügend Kontrollinstitutionen ...

Moderator Peter T. Sawicki: Sagen wir es so: „Ich habe verstanden ...“ Was Herr Lange gesagt hat, weiß man nicht ganz genau. Sie können doch sagen: „Ich habe verstanden, dass Sie gesagt haben ...“ Dann ist der Streit sofort beigelegt. Sagen Sie das, was Sie verstanden haben. Was Herr Lange gesagt hat, wird man hinterher feststellen, wenn man das Protokoll liest.

Dirk Hellwig: Die Situation bei der Versorgung erwachsener Tumorpatienten ist auch so, dass es eine Reihe von Kontrollinstanzen, insbesondere Tumorboards, gibt, innerhalb derer wir arbeiten.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut. – Gibt es weitere Nachfragen dazu?

Stefan Sauerland: Ich wollte nur noch die Frage von Herrn Grünwald kurz beantworten. Wir würden natürlich eine Studie einschließen, die alle Karzinome, alle Schilddrüsenkarzinome, betrachtet. Wir würden aber genauso eine Studie einschließen, die sich nur auf papilläre Schilddrüsenkarzinome, auf entdifferenzierte Karzinome, auf follikuläre oder anaplastische Karzinome bezieht. Wir sind in diesem Punkt offen.

Die Leute, die Studien durchführen, müssen sich selbst überlegen, was sinnvoll zusammen gruppierbar ist. Die Frage, ob ein unterschiedlicher Tracer eingesetzt wird, ist für den Stellenwert der PET in der Bewertung der PET insgesamt eigentlich von nachrangiger Bedeutung, weil es eigentlich um die Konsequenz der diagnostischen Maßnahme geht.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut. – Dann schließe ich diesen Tagesordnungspunkt mit einer Bemerkung von mir ab, wo ich eine gewisse Gefahr sehe: nicht bei diesem Tagesordnungspunkt, sondern bei der geführten Diskussion auch in den letzten sechs Jahren zwischen uns und im Gemeinsamen Bundesausschuss.

Wir wollen alle mehr Wissen haben. Wir wollen alle wissen, genauer wissen, was den Patienten nützt. Dafür brauchen wir mehr Studien, auch mehr Studien bei kleineren Patientengruppen und bei spezifischer Indikation. Im Hinterkopf geht es immer um den Ausschluss einer bestimmten Therapie oder einer bestimmten diagnostischen Maßnahme, der gegebenenfalls passieren kann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss dies beschließt.

Da gibt es eine Ausdifferenzierung, die hierarchisch integriert ist, und diagnostische Güte, Stufe 3, diagnostisches Denken, Stufe 4, therapeutisches Denken und Management, und Stufe 5 dann patientenrelevante Outcomes.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Scheibler, jetzt sind Sie dran.

Fülöp Scheibler: Ich glaube, dass wir sowieso über das Gleiche reden. Wir werden wahrscheinlich keine Studie auslassen, denn für uns gibt es eigentlich im Groben nur zwei Arten von Studien. Es gibt vergleichende Studien. Das sind diese randomisiert kontrollierten Studien und die kontrollierten Studien, nicht randomisierte Studien. Dann gibt es einarmige Studien. Das sind Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte. Beide Studientypen können unter Umständen auch Informationen zu Managementänderungen liefern.

Mir fällt nur ein äußerst seltener Fall ein, in dem wir tatsächlich eine Studie ausschließen würden. Das wäre beispielsweise eine Diagnosestudie, die als Diagnosestudie geplant ist, dann aber zur diagnostischen Güte nichts sagt, sondern lediglich in den Ergebnissen schreibt: Übrigens, wir haben 30 % der Patienten anders behandelt. – Sie würden dann nicht schreiben: Wir haben das dann überprüft, mit Follow-up beispielsweise oder mit dem Goldstandard, und festgestellt, dass diese 30 % richtig sind oder nicht.

Ein wirklich hervorragendes Beispiel für so eine Studie ist die NOPR-Studie. Die haben tatsächlich das Problem und sagen in summa: 30 % der Patienten haben wir upgestaged. – Sie schreiben selbst in ihrem Fazit: Aber ob das dem Patienten nützt oder nicht nützt oder möglicherweise sogar schadet, können wir leider nicht beurteilen. Dazu müssten prospektive vergleichende Studien durchgeführt werden.

Da gehen wir absolut d'accord. Wir denken grundsätzlich: Wenn eine Studie gute Daten zur diagnostischen oder prognostischen Güte liefert, kommt sie sowieso in den Bericht hinein. Wenn sie dann auch noch etwas zu Managementänderungen sagt und bestätigt, dass sich aufgrund einer validen Verbesserung der Sensitivität und Spezifität auch noch etwas am Management geändert hat, können Sie sicher sein, dass wir diese Studie einschließen und berichten werden. Wir werden auch die Managementänderungen berichten.

Das Gleiche gilt auch für vergleichende Studien, die ein Therapieregime mit PET vergleichen, also eine diagnostisch-therapeutische Kette mit PET und eine diagnostisch-therapeutische Kette ohne PET, und dann beschreiben, wie sich durch den Einsatz der PET das Management ändert. Selbstverständlich würden wir diese Studie einschließen.

Es gibt wirklich nur diesen ganz seltenen, mir noch nie untergekommenen Fall einer Diagnosestudie beispielsweise, die einfach nichts zur diagnostischen Güte, sondern nur zur Managementänderung schreibt.

Moderator Peter T. Sawicki: Wobei die Managementänderung an sich – und nur die Managementänderung – kein patientenrelevanter Endpunkt sein kann.

Fülöp Scheibler: Das ist eine andere Diskussion.

Aber ich frage mich jetzt grundsätzlich: Würden wir bestimmte Studien einfach übersehen? Ich kann mir nur schwer vorstellen, wie eine Studie sein muss, damit wir sie mit unseren aktuellen Einschlusskriterien tatsächlich ausschließen würden. Das würde mich interessieren. Sie haben vielleicht ein gutes Beispiel, Herr Prof. Kotzerke.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Wir haben über die kontrolliert randomisierten Studien schon im vorigen Tagesordnungspunkt geredet. Aber weil Sie das anschneiden, möchte ich darauf zurückkommen.

In der Klinik behandeln wir nicht Krankheiten, sondern Patienten. Es gibt eine Problematik: Wir möchten einerseits Wissensgewinn über Studien, über Kollektive haben. Das ist nur die eine Seite der Medaille. Die andere ist, dass wir den individuellen Menschen haben und versuchen, ihm die bestmögliche Therapie anzubieten – im interdisziplinären Setting.

Wie Herr Hellwig schon sagte: Wir sitzen im interdisziplinären Tumorboard und beraten darüber, wie seine Prognose ist, was wir ihm therapeutisch anbieten können, was sich sofort verbietet, wo wir noch weitere Informationen brauchen, um ihm gezielt diese oder jene Maßnahme anzubieten. Wenn aus dieser Situation heraus ein PET empfohlen wird, um eine Therapieentscheidung herbeizuführen, würde ich schon sagen, dass diese Veränderung des therapeutischen Managements das adäquate Vorgehen wäre, auch wenn wieder nicht für diesen Einzelfall überprüft werden kann, ob sie de facto lebensverlängernd oder lebensqualitätsverbessernd gewesen ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich bin mehrfach angesprochen worden, nach dem Motto: Was haben wir denn bei den Lymphomen vergessen? – Vielleicht kann ich Ihnen einen ganz allgemeinen Tipp geben. In Ihrem Bericht ist ein Indikationsbereich für die PET-Untersuchung komplett vergessen worden. Darüber haben wir uns anschließend Gedanken zu machen.

Fülöp Scheibler: Verraten Sie uns, welcher das ist?

Dirk Hellwig: Nein.

Stefan Lange: Aber warum haben Sie uns das nicht in unserem Stellungnahmeverfahren mitgeteilt? Das wäre sehr hilfreich gewesen.

(Jörg Kotzerke: Ich glaube, dass wir uns mit an die eigene Nase fassen müssen! Mehr kann ich im Moment nicht sagen!)

Auch unsere Auftraggeber hätten uns das vielleicht sagen können. Ich bin jetzt ein bisschen irritiert ob dieser Äußerung.

Dirk Hellwig: Ein Indikationsbereich wurde komplett vergessen.

Stefan Lange: Das kann doch kaum sein.

Dirk Hellwig: Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Stefan Lange: Aber dann sagen Sie uns doch, warum Sie uns das nicht im Stellungnahmeverfahren mitgeteilt haben.

Dirk Hellwig: Ich war damals nicht dabei.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist vergessen worden, uns etwas mitzuteilen.

Dirk Hellwig: Das ist der eine Punkt, zu dem ich angesprochen wurde. Das andere ist die Frage, dass ich die Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens an den patientenrelevanten Endpunkten festmache. Auch die Registerstudie wird immer als nicht ausreichend herangezogen. 30 % Managementänderungen – das ist einfach sehr schwierig zu sagen. Es ist inzwischen Versorgungsstandard. Das dokumentiert diese Registerstudie auch.

Sie würden sich ja auch nicht heutzutage eine Studie anschauen: Autowerkstatt mit elektronischem Fehlerauslesegerät versus Autowerkstatt, kleiner Einmannbetrieb, ohne elektronisches Auslesegerät. Sie hätten sicherlich gerne immer das elektronische Auslesegerät, was Ihnen zügig die Diagnose liefert, um schnell wieder in Fahrt zu kommen. Das ist Versorgungsstandard.

Genauso wird durch diese Registerstudien dokumentiert, dass es Versorgungsstandard mit einem entsprechenden Einfluss auf die Patientenversorgung ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut. – Stefan Lange.

Stefan Lange: Dieses Argument muss einen in zweierlei Hinsicht zum Nachdenken anregen. Es ist nicht selten, dass gesagt wird: Die Methode XY, die überprüft werden soll – egal, ob es eine therapeutische Maßnahme, eine Vorsorgemaßnahme oder auch eine diagnostische Maßnahme ist –, ist doch so klar wirksam und nützlich, dass man das gar nicht mehr überprüfen kann.

Das schönste Beispiel ist dann immer, dass man den Nutzen eines Fallschirmes überprüfen müsse.

Moderator Peter T. Sawicki: Der Aderlass ist ein schönes Beispiel.

Stefan Lange: Dann frage ich mich allerdings, welchen Sinn es überhaupt hat, dass wir hierzu beauftragt worden sind, wenn das so ist.

Die andere Frage, die sich stellt, lautet: Ist das denn wirklich so? Es gibt einen Ausdruck für das, was Sie gerade beschrieben haben: Das nennt man Optimism Bias, also eine Verzerrung durch zu großen Optimismus. Das ist eine große Gefahr in der Medizin, weil es nämlich verhindert – das hatte auch Herr Sawicki gerade ausgeführt –, dass überhaupt Studien gemacht werden, wenn man so von dem überzeugt ist, was man den lieben langen Tag macht. Wohin Überzeugung aber in der Medizin führen kann, nämlich zu Katastrophen, wissen wir auch. Da gilt es vielleicht doch noch irgendwie, die Balance und die Abwägung zu finden.

Moderator Peter T. Sawicki: Das stimmt. Wir sind beim Tagesordnungspunkt 2 „Risikostratifizierung versus diagnostische Güte der PET“. Ich bitte um Wortmeldungen. – Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Zwei ganz kurze Antworten. Grundsätzlich habe ich absolut nichts gegen Versorgungsforschungsstudien. Die NOPR ist eine hervorragende Versorgungsstudie. Damit können Sie ganz genau sehen, in welchen Indikationen wie viele Untersuchungen gemacht wurden und wie sie dann das Management verändern – wunderbar. Nur zum Nutzen der PET für die Patienten können Sie aus dieser Studie nichts ableiten.

Sie werden mir doch zustimmen ... Wir können gemeinsam die Passage aus der Publikation aus 2008 lesen, in der die Autoren selber schreiben, dass man aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerungen für den Nutzen für Patienten ableiten kann. Deswegen brauchen wir darüber nicht zu diskutieren. Diese Studie ist nicht dafür geeignet, den patientenrelevanten Nutzen der PET zu ermitteln. Sie ist auch nicht darauf angelegt worden.

Insofern führen wir diese Diskussion mit der DGN schon seit einigen Monaten. Wir haben dazu auch schon etwas publiziert. In der „Nuklearmedizin“ kann man das alles nachlesen. Da haben wir auch das Zitat aus dieser Studie herauskopiert. Ich finde, wir sollten darüber wirklich nicht mehr diskutieren, weil das Zeitverschwendung ist.

Wie gesagt, das ist nicht meine Meinung, sondern das ist die Meinung der Autoren dieser NOPR-Studie. In dem Punkt kann man den Autoren vertrauen. Auch das Design der Studie spricht dieselbe Sprache. An diesem Punkt sollten wir uns nach so viel Zeit wenigstens einmal einig sein.

Zweitens. Eine Indikation zu vergessen, ist eine tragische Angelegenheit. Aber das ist eher das Problem unserer Auftraggeber, denn wir werden ja ...

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Scheibler, TOP 2.

Fülöp Scheibler: Ich ende damit.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich kann das sagen, und keiner richtet sich danach.

Fülöp Scheibler: Das ist für mich ein sehr wichtiger Punkt, denn ich bin ein Auftragnehmer. Ich muss einen Bericht entsprechend dem Auftrag des G-BA bearbeiten.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber wir haben eine Tagesordnung. Unter „Verschiedenes“ können Sie alles sagen. Dann gehe ich hinaus. Aber jetzt müssen wir uns ein bisschen an die Tagesordnung halten.

Fülöp Scheibler: Okay.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grünwald, bitte sprechen Sie zu TOP 2. Sonst werde ich Sie unterbrechen.

Frank Grünwald: Zu TOP 2. Eine wichtige Frage: Welche Expertise ziehen Sie hinzu? Sie fürchten, etwas übersehen zu haben. Sie fürchten, nicht beurteilen zu können, ob zum Beispiel eine Patientenmanagementänderung positiv oder negativ zu bewerten ist, was man als „externer“ Beobachter immer tun muss.

Viel besser ist es, einen Spezialisten oder ein Spezialistengremium zu diesem Thema hinzuzuziehen, was sich zum Beispiel damit beschäftigen kann: Was macht diese Risikostratifizierung aus? Was bringt diese Änderung des Patientenmanagements? Das ist einfach eine Frage von uns. Wir wollen das gar nicht zu sehr emotionalisieren. Das ist eine Frage: Welche Experten, am besten internationale Experten, um keine Befangenheit zu implizieren, wollen Sie hinzuziehen?

Moderator Peter T. Sawicki: Das kann ich ganz allgemein beantworten. Wir haben Methoden, wie wir Experten hinzuziehen. Das tun wir auf zwei grundsätzlich unterschiedlichen Ebenen: Einmal sind alle Experten aufgefordert, uns Stellungnahmen zu geben. Das heißt, wir gehen ja auch auf Sie aktiv zu und sagen: Bitte sagt uns, was wir falsch gemacht haben. Welche Vorstellungen haben Sie?

Im Rahmen der Erarbeitung der Berichte ziehen wir von uns aus besondere Experten hinzu, die dann eng beim Bericht mit dem Institut zusammenarbeiten. Das sind die beiden Ebenen, auf denen Experten grundsätzlich einbezogen werden. Darüber hinaus gibt es noch andere Möglichkeiten. Aber das sind die zwei Hauptebenen.

Frank Grünwald: Jetzt etwas konkreter: Wer wird das zu der Frage der Patientenmanagementänderung sein? Sind das Kliniker?

Moderator Peter T. Sawicki: Meinen Sie Namen?

Frank Grünwald: Nein, die Gruppierung würde mir reichen. Aber sind das Kliniker?

Moderator Peter T. Sawicki: Bei den Stellungnahmen kann jeder über das Gesetz hinausgehend etwas sagen.

Frank Grünwald: Das ist uns klar.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja. – Herr Scheibler.

Frank Grünwald: Nein, aber Sie wollen ja die Studien bewerten. Entschuldigung, dass ich mich ohne Rednerliste noch einmal melde.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sind dran. Ich habe Sie nur unterbrochen.

Frank Grünwald: Sie haben eine Studie vorliegen. Darin steht: Das Patientenmanagement wurde geändert. – Jetzt können Sie sagen: Eine Änderung des Patientenmanagements ist kein Endpunkt; wir schließen sie aus. – Aber wenn ich Sie richtig verstanden habe, war das nicht so, sondern Sie sagen: Wir schauen uns an, ob diese Änderung des Prozederes einen Sinn hat.

Dazu braucht man Kliniker. Das können nicht Sie entscheiden; das können wir als Nuklearmediziner unter Umständen nicht entscheiden. Das kann zum Beispiel der Onkologe entscheiden. Dann brauchen Sie sofort, zu diesem Zeitpunkt, in dem diese Studie von Ihnen bewertet wird, einen Kliniker oder ein Gremium. Wir fragen Sie: Wie machen Sie das? Wie sieht der Algorithmus aus?

Moderator Peter T. Sawicki: Ich glaube, das wird ganz schwierig. Das könnte man in einer Studie machen. Dann könnte man die Patienten anonymisieren und sie dann einem klinischen Gremium – das macht man in solchen Studien so – vorlegen und sagen: Was denkt das Gremium darüber?

(Frank Grünwald: Ja!)

Aber wir bewerten hier nicht die Ergebnisse einer Studie, die wir durchgeführt haben, sondern wir bewerten Publikationen, das heißt die Daten. Ein Kliniker wird sagen: Ich habe viel zu wenige Informationen aus solch einer kumulativen Studie, um in diesem Einzelfall etwas sagen zu können.

Frank Grünwald: Das ist klar. Um den Einzelfall geht es nicht, aber es geht beispielsweise um eine Tumorentität, bei der gesagt wurde: 30 % Managementänderung. – Dann können Sie nur sagen, das interessiert Sie nicht, und die Studie beiseitelegen.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir können sagen: 30 % Managementänderung.

Frank Grünwald: Wir können sagen: 30 % Managementänderung – das ist etwas.

Aus unserer Sicht ist es extrem wichtig, einen Kliniker zu diesem Fach zu fragen: Welchen Profit würden Sie für dieses Patientenkollektiv sehen? Das, wie gesagt, können weder Sie noch wir beurteilen.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber was kann ein Kliniker sagen? Was kann er sagen, wenn in einer Studie als Ergebnis steht: Aufgrund dieser Untersuchung wurde bei 30 % der Patienten das Vorgehen geändert, inklusive Bestrahlung, Operation usw.?

Sie fragen: Ist das richtig gewesen oder ist das falsch gewesen? Was kann ein Kliniker sagen, auch wenn er den ganzen Tag nichts anderes tut als Patienten zu behandeln? Er kann aufgrund dieser Daten doch nicht sagen, ob es richtig oder falsch ist.

Dirk Hellwig: Nicht im Einzelfall. Aber er kann schon sagen, ob das für dieses Kollektiv wichtig war oder nicht. Sagen wir einmal, es geht um HNO-Tumoren ...

Moderator Peter T. Sawicki: Es kann sein, dass es für 20 % richtig war und für 80 % nicht oder umgekehrt.

Dirk Hellwig: Wie gesagt, es ist kein Vorteil.

Moderator Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

Stefan Lange: Vielleicht darf ich kurz die Frage beantworten.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte.

Stefan Lange: In unsere Berichtserstellung ist nach unseren Methoden eine externe Sachverständigengruppe bei jedem Bericht eingebunden. Die Namen dieser Sachverständigen werden im Abschlussbericht veröffentlicht, im Vorbericht noch nicht.

Allerdings ist es häufig so, dass ein Teil der Mitglieder dieser Sachverständigengruppen auch an Erörterungen wie zum Beispiel zu diesem Vorbericht teilnimmt. Wir stellen bestimmte Anforderungen an unsere Sachverständigen. Die Sachverständigen müssen sowohl methodische als auch klinische Expertise einbringen.

Frank Grünwald: Vielen Dank.

Moderator Peter T. Sawicki: Unbenommen können Sie natürlich, wenn Sie die Ergebnisse in unserem Vorbericht lesen, als Sachverständiger sagen: Ich würde das anders bewerten. – Das ist möglich. Das können Sie uns mitteilen.

Aber ich glaube nicht, dass es möglich sein wird, aufgrund einer Publikation die Richtigkeit der therapeutischen Entscheidung im Einzelfall zu bewerten. – Herr Hellwig, haben Sie sich noch gemeldet?

Dirk Hellwig: Ich bin etwas verwundert, dass Sie sagen, dass es aufgrund einer Publikation nicht möglich wäre, sein ärztliches Handeln steuern zu lassen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich nicht gesagt.

Dirk Hellwig: Dann habe ich Sie vielleicht falsch verstanden.

Moderator Peter T. Sawicki: Genau.

Dirk Hellwig: Zumindest sagten Sie doch eben, dass man eine Publikation nicht heranziehen solle, um daraus die Erkenntnisse zu nehmen und sein Handeln leiten zu lassen.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, das habe ich nicht gesagt. Das haben Sie nicht richtig verstanden.

Ich stelle klar, was ich meinte. Es geht darum zu entscheiden, ob eine Änderung einer therapeutischen Entscheidung aufgrund eines diagnostischen Tests patientenrelevant ist oder nicht beziehungsweise ob sie richtig oder falsch ist. Das lässt sich unter Umständen von einem Expertengremium in einer Auswertung einer Studie beurteilen, in der man die individuellen Patientenunterlagen vorlegt und sagt: Wir haben das und das gehabt und wir haben uns so entschieden. – Dann kann das Expertengremium sagen: Das ist richtig oder falsch aus unserer Sicht.

In einer kumulativen Auswertung ist das aus meiner Sicht eigentlich nicht möglich. Das meinte ich.

Dirk Hellwig: Gut. Dann haben wir uns verstanden.

Moderator Peter T. Sawicki: Genau. Oder Sie mich. – Ist der Tagesordnungspunkt 2 abgeschlossen? – Dann kommen wir zu Tagesordnungspunkt 3.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden

Fülöp Scheibler: Der Tagesordnungspunkt 3 ist ein Punkt, der schon häufiger in Stellungnahmen erwähnt wurde und den ich immer noch nicht ganz verstehe. Es geht um die Frage der Evaluation von diagnostischen oder auch therapeutischen Verfahren, die sich in Entwicklung befinden. Insbesondere von der DKG wird darauf hingewiesen, dass diese Evaluation ganz besonderer Erfordernisse bedarf. Ich hätte gerne von Ihnen eine genauere Beschreibung: Wie sollte so eine Evaluation aussehen?

Angela Neumeyer-Gromen: Es geht darum, noch einmal darauf hinzuweisen, dass es, wie ich eingangs bzw. an verschiedenen Stellen schon gesagt habe, sehr komplex ist, einen spezifischen PET-Effekt herauszurechnen – neben verschiedenen anderen Diagnostiken, die eingesetzt werden, und neben verschiedenen Therapien, die eingesetzt werden.

Wenn dann noch im onkologischen Bereich oder in anderen Bereichen – das ist eine Überlegung grundsätzlicher Art – ein häufiger Therapiewechsel oder eine Modifikation von Therapien im Sinne neuester Forschungsergebnisse, die man dann anpasst, dazukommen, um über 10, 15 oder 20 Jahre zu bewerten – schauen Sie sich die Literatur an –, ist es natürlich so, dass Sie immer mehr Variablen im Modell haben,

(Fülöp Scheibler: Ja!)

um letztlich auf den spezifischen PET-Effekt zurückzukommen. Dabei wird durch diese Situation, dass bei vielen Erkrankungen Forschungsaktivität läuft, um die therapeutischen Optionen weiterzuentwickeln, das spezifische Herausrechnen des PET-Effektes auf den patientenrelevanten Nutzen umso komplexer. Das sollte damit gesagt sein.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Aber dann wieder die Rückfrage: Ihre Aussage ist doch, dass alles sehr schwer ist.

(Angela Neumeyer-Gromen: Ja!)

Es ist schwer, den Effekt der PET herauszurechnen.

(Angela Neumeyer-Gromen: Ja!)

Was sollen wir jetzt tun? Sollen wir das Projekt aufgeben?

Angela Neumeyer-Gromen: Nein. Unsere Antwort ist, wie ich heute schon mehrfach gesagt habe: Bitte stellen Sie die bestverfügbare Evidenz dar. Berücksichtigen Sie alle Stufen. Fryback und Thornbury, die Sie selbst zitieren, stellen ein sehr ausdifferenziertes Modell dar.

Wir verstehen nicht, warum Sie sich nur Stufe 5, Stufe 2 und nichts dazwischen anschauen wollen.

Wir freuen uns – das möchte ich auch noch einmal sagen, weil hier mehrfach schon anderes gesagt wurde – über jede randomisierte kontrollierte Studie, die es gibt.

(Nicken von Fülöp Scheibler)

Wir sind genauso bemüht wie alle anderen an diesem Tisch, dass solche Studien möglichst durchgeführt werden können.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Aber es gibt Situationen – darauf basierte auch meine vorherige Argumentation –, in denen es schwierig ist und in denen man methodisch an Grenzen stoßen kann. Das muss man berücksichtigen. Da muss man die Forschungsrealitäten und die Realitäten in der klinischen Versorgung berücksichtigen, wo man Forschung machen kann.

Darum geht es – das möchte ich auch an dieser Stelle noch einmal betonen: nach dem Bestverfügbaren die Darstellung vorzunehmen. Das ist das, was ich hier die ganze Zeit gesagt und vertreten habe.

Moderator Peter T. Sawicki: Das haben wir verstanden. – Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Ja, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Entschuldigung, jetzt habe ich Herrn Kotzerke übersprungen. – Bitte.

Jörg Kotzerke: Ich weiß, dass meine Äußerung jetzt vermutlich an den falschen Adressaten geht, denn Sie sind beauftragt worden, diese Untersuchung durchzuführen. Deshalb muss ich das eigentlich an den Auftraggeber richten. Aber Ihnen einfach zur Information noch einmal dargelegt: Würden Sie die Kernspintomografie als ein neues, zu evaluierendes Verfahren bezeichnen? Darf ich Sie ansprechen, Herr Sawicki?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja. In meinem klinischen Leben war es ein neues diagnostisches Verfahren.

(teilweise Heiterkeit)

Ich habe, glaube ich, an der ersten Kernspintomografie teilgenommen. Das war in Düsseldorf in einer privaten radiologischen Abteilung im Jahre 1982. Wir hatten einen Patienten und kamen nicht weiter. Ich war damals in der Neurologie. Da habe ich ihn begleitet. Das war wahnsinnig laut und sehr interessant. Das war für mich neu.

(Jörg Kotzerke: Damals! Aber heute?)

Die jüngeren Kollegen würden sagen: Das ist nicht neu.

(Jörg Kotzerke: Die jüngeren Kollegen würden sagen: Das ist nicht neu! – Gut!)

Aber 1982 war das neu.

Stefan Lange: Darf ich auch die Frage beantworten?

Jörg Kotzerke: Gerne.

Stefan Lange: Ich glaube natürlich, dass der Einsatz der Kernspintomografie in vielen Bereichen untersucht werden sollte, Stichworte: Unter-, Über-, Fehlversorgung. Ich weiß es nicht genau, aber es kursieren Zahlen, dass allein in München so viele Kernspintomografen wie in anderen Staaten vorhanden sind. Es ist sicher sinnvoll, den Einsatz der Kernspintomografie bei der einen oder anderen Indikation – man kann es geflissentlich sagen – als experimentell zu bezeichnen.

Jörg Kotzerke: Das würde ich für die eine oder andere Indikation für das PET auch sagen. Und PET ist seit den 1970er-Jahren eine nuklearmedizinische Diagnostik, eine Strahlendetektionsmaschine. Der Radiotracer, von dem wir reden, der radioaktive Zucker, ist genauso seit den 1970er-Jahren im Einsatz.

Insofern ist es meines Erachtens ein Fehlschluss gewesen zu sagen: Wir müssen diese Methode jetzt unter „neue Verfahren“ eingruppiieren, die einer ausführlichsten Evaluation bedürfen. – Ich habe es schon gesagt: Sie sind vermutlich der falsche Adressat, denn Sie sind beauftragt. Wir werden aber versuchen, dieses Argument dem richtigen Adressaten weiterzuleiten.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grünwald, Herr Scheibler, Herr Lange.

Frank Grünwald: Herr Scheibler, Sie haben eben Frau Neumeyer-Gromen gefragt: Was sollen wir tun? Welche Kriterien sollen wir anlegen, wenn es schwierig wird?

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Das impliziert natürlich so ein bisschen: Wenn wir nicht wissen, was wir tun sollen, dann warten wir erst einmal. Warten ist sozusagen etwas Positives. Weil wir nicht wissen, ob wir etwas Gutes tun, kann es jedenfalls nicht schädlich sein.

Aus meiner Sicht muss man das anders sehen: Wir enthalten den Patienten, die in Deutschland versorgt werden müssen, etwas vor, was den meisten anderen in Europa

zukommt. Welche Kriterien müssen wir anlegen, um diese Situation, wie sie im Moment besteht, möglichst lange zu halten? So muss man das sehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Den Satz habe ich nicht verstanden.

Frank Grünwald: Da muss es aus unserer Sicht harte Kriterien geben ...

Moderator Peter T. Sawicki: Haben alle den Satz verstanden?

(Widerspruch)

Nein, dann ...

Frank Grünwald: Vielleicht erläutere ich es noch einmal.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte.

Frank Grünwald: Es muss relativ harte Kriterien geben.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie haben doch eine Frage gestellt, die ich nicht verstanden habe.

Frank Grünwald: Ich versuche, es einmal andersherum zu formulieren. In Deutschland wird eine Methode – ich sage das ganz ohne Wertung – im Moment vorenthalten, die den meisten anderen Patienten in Europa, die gesetzlich versichert sind, bereits zukommen kann, wenn sie sie brauchen. Da widerspricht niemand.

(Fülöp Scheibler: Doch, absolut!)

Stefan Lange: Doch, ich hatte eben schon gesagt: Was Sie sagen, ist völlig falsch. Das wird durch die Wiederholung nicht besser.

Frank Grünwald: Bitte?

Stefan Lange: Herr Kotzerke hat freundlicherweise gerade sehr aktuell publiziert, dass flächendeckend PET in Deutschland verfügbar ist. Wie können Sie so etwas sagen, das einfach schlicht und ergreifend falsch ist?

Frank Grünwald: Noch einmal: In den meisten europäischen Staaten kommt es den gesetzlich versicherten Patienten zu.

Stefan Lange: In Deutschland auch.

Frank Grünwald: Bitte?

Stefan Lange: Im stationären Bereich natürlich.

Frank Grünwald: Im stationären Bereich, ja.

(Zuruf von Stefan Lange)

Okay, ich grenze es ein, damit der Konsens klar wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Was möchten Sie sagen? Ohne die Aussage, ob das nun flächendeckend oder nicht flächendeckend ist.

Frank Grünwald: Ich grenze es auf Wunsch von Herrn Lange ein. Bei der ambulanten Versorgung

(Stefan Lange: Ach so!)

wird den deutschen Patienten im Moment eine Methode für die meisten Indikationen vorenthalten,

(Stefan Lange: Okay!)

die in anderen Ländern in Europa nicht vorenthalten wird.

(Stefan Lange: In der ambulanten Versorgung!)

In der ambulanten Versorgung; das habe ich gesagt.

Moderator Peter T. Sawicki: In der ambulanten Versorgung.

Stefan Lange: Nein, ich meine: Wird es auch in den anderen Ländern Europas in der ambulanten Versorgung ...

Frank Grünwald: In der ambulanten Versorgung.

Stefan Lange: ... flächendeckend sozusagen ...

Frank Grünwald: Das betrifft jetzt nur noch die ambulante Versorgung.

Stefan Lange: ... in Italien, Portugal, Tschechien, ...

Frank Grünwald: Polen beispielsweise.

Stefan Lange: ... Polen ambulant eingesetzt?

Frank Grünwald: Ja. Und jetzt wieder zurück zu der Frage: Was sollen wir tun? Die Frage ist nicht: Brauchen wir einen positiven Beweis, dass wir das jetzt in Deutschland ändern müssen? – Aus unserer Sicht bräuchte man im Grunde einen positiven Beweis, dass die anderen alles falsch machen, indem sie den Patienten, die ambulant versorgt werden, das

zukommen lassen. Wir brauchen sozusagen eigentlich eine positive Bestätigung durch entsprechende Studien, die Sie bewerten, die zeigt, dass dieser deutsche abweichende Weg richtig ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir sind beim Tagesordnungspunkt 3 „Evaluation von diagnostischen Verfahren und Therapien, die sich in Entwicklung befinden“. Das ist eine sehr weitgehende Frage. Da müsste man ausholen. Ich möchte nicht, dass wir darüber diskutieren. Deutschland ist weder mit Polen noch mit England vergleichbar. Wir haben hier keine Mengenplanung. Wir haben keine Begrenzung von Großgeräten. Deswegen explodieren die Kosten. Das ist das Problem derjenigen, die sich um den Erhalt der Solidargemeinschaft kümmern. Das ist nicht unser Problem.

(Frank Grünwald: Ich wollte eigentlich nur auf die Frage antworten, die Herr Scheibler gestellt hat!)

Deswegen haben diejenigen, die für die Versorgung und für die Sicherung der Versorgung langfristig verantwortlich sind, gesagt: Wir wollen uns das anschauen. – Wir sind damit beauftragt worden. Jetzt versuchen wir, die Methodik dazu zu beschreiben. Die Gründe dafür mögen in verschiedenen Ländern anders sein. Ich glaube nicht, dass wir das hier diskutieren können, sondern das muss man anderswo besprechen. Das ist nicht das richtige Gremium.

Wir möchten jetzt die Methodik der Bewertung dieses Verfahrens diskutieren – nicht, weil wir das nicht dürfen. Wir können das nicht zurückgeben. Auch wenn wir jetzt alle sagen würden: Herr Grünwald hat recht, und Sie, Herr Kotzerke, haben auch recht: Das ist völlig unnötig, so etwas zu untersuchen – was wir nicht denken, aber nehmen wir einmal an, dass wir das denken würden –, haben wir gar nicht die rechtliche Möglichkeit, das zurückzugeben. Das geht gar nicht. Wir müssen es machen, und zwar so gut, wie es geht. Das versuchen wir jetzt. Dem dient dieses Gespräch, dass wir versuchen, möglichst gute Methoden für die Bewertung dieses Verfahrens ...

Aber ich warne davor – manchmal spukt das im Hinterkopf herum, zumindest habe ich die Vorstellung, dass es in manchem Hinterkopf spukt –, quasi durch die Hintertür den Auftrag wieder abzulegen und unsere Methoden so weich und so beliebig zu machen, dass wir sagen: Im Grunde umgehen wir diese Zurückgabe des Auftrages dadurch, dass wir Methoden wählen, die so beliebig sind, dass man damit alles oder auch nichts belegen kann. – Das wollen wir nicht. Wir wollen dem Gemeinsamen Bundesausschuss eine zuverlässige Antwort liefern.

Frank Grünwald: Nein, ich wollte keine grundsätzliche Diskussion zu dem Punkt.

Moderator Peter T. Sawicki: Das hörte sich für mich so an.

Frank Grünwald: Ich wollte eigentlich nur etwas ausführlicher auf das antworten, was Herr Scheibler Frau Neumeyer-Gromen gefragt hat: Was sollen wir denn dann tun? Dann muss man natürlich die Kriterien im Grunde schon so definieren, wie sie im EU-Kontext zu definieren sind. Das geht nicht anders.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist auch keine Frage, die üblicherweise von uns gestellt wird. Herr Scheibler ist etwas über das Normale, was wir in Erörterungen machen, hinausgegangen.

Normalerweise bekommen wir Stellungnahmen. Zu den Stellungnahmen haben wir Fragen bei dem, was unklar oder widersprüchlich ist. Das diskutieren wir hier. Das ist das Ziel dieses Gesprächs. Wir können hier nicht grundsätzliche Dinge lösen, die schon Jahre vorher in verschiedenen Gremien nicht gelöst worden sind. Das schaffen wir hier nicht, obwohl wir alle gutwillig sind. – Jetzt habe ich noch Herrn Scheibler auf der Liste.

Fülöp Scheibler: Ich gebe eine direkte Antwort darauf, Herr Prof. Grünwald. Meine Frage ist keine politische Frage, keine Versorgungsfrage, sondern einfach eine methodische Frage: Welche Methoden sollen wir anwenden oder welche Studien sollen wir einschließen, die den Nutzen von sich schnell entwickelnden Therapien oder diagnostischen Verfahren adäquat beurteilen können?

Wenn Sie jetzt sagen, innerhalb Deutschlands könne man das nicht machen, man müsse eher schauen, ob es im Ausland nicht funktioniere oder dem Patienten sogar schade, sind das keine anderen Methoden. Mit Frau Neumeyer-Gromen gesprochen funktioniert es schon in Deutschland nicht, die PET zu bewerten, weil das sehr komplex ist. Man sollte es dann auf Stufe 3 und 4 versuchen – mit Managementänderungen.

Übertragen auf Ihr Statement würde das heißen: Wir müssen nachweisen, dass Managementänderungen im Ausland falsch sind, damit wir dann feststellen können, dass die PET in Deutschland nichts bringt. – Das macht die Sache nicht einfacher.

Frank Grünwald: Darf ich darauf direkt antworten?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, kurz, bitte.

Frank Grünwald: Die Frage ist, was zu tun ist und welche Studien bewertet werden sollen. Natürlich: je höherrangig, desto besser. Es sollten internationale Expertengremien und auch S3-Leitlinien hinzugezogen werden, in denen die PET vorkommt, weil man sich dort schon sehr ausführlich mit der Literatur zum Beispiel zum kolorektalen Karzinom befasst hat.

Moderator Peter T. Sawicki: Klar, wir machen das. Wir schauen uns natürlich die S3-Leitlinien an, selbstverständlich. Nur als Basis für die bewertete Evidenz taugen sie nicht – als Leitlinie natürlich. Sie sind wichtig für den Kliniker und auch für uns. Wie haben sich die Gremien dort so und nicht anders verhalten? Und warum? Welche Literatur wird zitiert? Als

Beleg wofür wird was verwendet? Aber eine Leitlinie an sich ist keine genuine Evidenz, die wir als eine Aussage einer Studie bewerten. Aber natürlich schauen wir uns das an.

Frank Grünwald: Aber es sind auch keine dummen Leute, die in den Expertengremien sitzen.

Moderator Peter T. Sawicki: Natürlich nicht.

Frank Grünwald: Die Entscheidungen, die dort gefällt werden, sind sicherlich schon wohlbegründet, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Frank Grünwald: ... nicht nur aufgrund der gesichteten Literatur, sondern auch aufgrund der klinischen Erfahrung der Beteiligten, die sich nicht unbedingt in der Literaturliste widerspiegelt.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist keine Geringschätzung irgendwelcher Gremien, im Gegenteil.

Damit haben wir den Tagesordnungspunkt 3 jetzt abgeschlossen. Jetzt kommen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Peter T. Sawicki: Möchten Sie noch etwas unter „Verschiedenes“ sagen, etwas Allgemeines oder Grundsätzliches, ohne dass wir grundsätzliche Diskussionen beginnen, die wir nicht beenden können? – Stefan Lange.

Stefan Lange: Weil wir das nicht unter den letzten Tagesordnungspunkt fassen konnten, möchte ich noch einmal darauf eingehen, Herr Grünwald, weil mich das wirklich – das muss ich gestehen – ein bisschen ärgert: Wir hören immer wieder, in Deutschland würde den Patienten irgendetwas vorenthalten.

Das wird, wie gesagt, nicht dadurch besser, dass man es ständig wiederholt. Sie haben es jetzt auf den ambulanten Bereich eingegrenzt, was auch nur eingeschränkt stimmt. Schauen Sie sich Ihre eigenen Publikationen beziehungsweise die von Herrn Kotzerke an. Aufgrund einer Befragung sind Abschätzungen vorgenommen worden, welche PET-Dichte wir in Deutschland im internationalen Vergleich haben. Gut.

Dann wurde – das fand ich sehr bemerkenswert – eine Abschätzung von den Herren Bedford und Maisey herangezogen, die irgendwie eine bedarfsgerechte Ausstattung von 0,8 Geräten pro 1 Million Einwohner ermittelt haben. Dem wird dann gegenübergestellt: An den Wert von 5,7 in den USA würde Deutschland nicht heranreichen, weil es nur – da wird nur ein Bereich angegeben – zwischen 0,3 und 2,4 PET-Geräte pro 1 Million Einwohner je nach Region hätte.

Ich kann daraus keine Unterversorgung in diesem Lande erkennen. Man müsste sich gegebenenfalls noch einmal sehr genau anschauen, was Sie gerade gesagt haben, dass es nämlich nach diesen Zahlen in anderen osteuropäischen Ländern eine höhere PET-Versorgung als in Deutschland gebe.

Davon unberührt, noch einmal, kann man sich trotzdem die Frage stellen, ob man sich nicht entsprechend die Evidenz dafür anschauen sollte, inwieweit das gerechtfertigt ist.

In diesem Zusammenhang würde ich gern an alle Beteiligten hier eine Frage stellen: Im Bereich der Diagnostik ist das sehr interessant. Ich glaube, dass ein PET-Gerät nicht preiswert ist und nur von relativ wenigen Firmen hergestellt wird. Ich habe bei all diesen Diskussionen und in dieser ganzen Literatur im Gegensatz zum Arzneimittelbereich noch nie festgestellt, dass zum Beispiel eine Studie zum diagnostischen Wert von Siemens – ich glaube, die stellen so etwas her – oder von Philips gesponsert worden ist. Ich glaube, die Firmen verdienen nicht so wahnsinnig wenig damit, dass sie flächendeckend in Deutschland, Europa und in der Welt diese Geräte verkaufen. Wäre das nicht vielleicht ein Ansatz?

Jörg Kotzerke: Darf ich es direkt kommentieren?

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte, Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Wir sind mit der Firma Siemens im direkten Kontakt, weil uns das auch seit Jahren aufstößt, dass erhebliche Summen in eine Richtung fließen, ohne dass eine entsprechende Analyse von den Geräteherstellern vorgenommen oder unterstützt worden wäre, während wir auf dem Pharmaka- oder Radiopharmakasektor noch eher sehen, dass dafür eine Unterstützung stattfindet. Man ist uns gegenüber aber extrem rigide und negiert das einfach.

Sie haben absolut korrekt erkannt, dass das so ist. Ich sehe da aber auch keine Änderung, obwohl ich verstanden habe, dass das PET/CT für die Industrie eine geniale Erfindung ist: zwei Geräte, doppelter Preis, doppelte Wartungskosten – das ist wunderbar.

(teilweise Heiterkeit)

Moderator Peter T. Sawicki: Haben da vielleicht die Fachgesellschaften am Anfang zu euphorisch reagiert und damit verhindert, dass direkt am Anfang, wann auch immer das war, adäquate Studien gemacht werden?

Jörg Kotzerke: Ich denke nicht, sondern Deutschland ist als Markt zu klein, um diese Entwicklung wirklich relevant zu beeinflussen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich meinte jetzt nicht die deutschen Fachgesellschaften; es gibt auch europäische.

Jörg Kotzerke: Selbst Europa ist dafür initial nicht der Markt gewesen, sondern das sind einfach nur die USA gewesen. Die haben das eben gepusht. Dann ist das so gelaufen, ohne dass die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin noch Einfluss hätte nehmen können.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grünwald.

Frank Grünwald: Herr Lange, noch einmal zu Ihrer Frage oder zu Ihrem Statement, es ärgere Sie, dass wir immer nur von vorenthalten sprechen und wie wir uns das ausdenken. – Das ist aber nicht unbedingt nur etwas, was wir uns hier ausdenken, sondern es wird im Grunde international empfunden, dass den Patienten das hier vorenthalten wird. Es ist teilweise so, dass Patienten, die im Grenzgebiet wohnen, auch wenn ihnen das dann nicht vorenthalten wird, über die Grenze gehen. Beispielsweise gehen Patienten aus Aachen in die Niederlande, um sich dort mittels PET untersuchen zu lassen, wenn sie gesetzlich versichert sind. Gleiches gilt für das Grenzgebiet zu Polen. Insofern wird dieses Vorenthalten international mehr empfunden, als wir das selbst tun.

Damit kommen wir im Grunde genommen wieder zu der Frage zurück: Warum fördert nicht eine Gerätefirma beispielsweise eine PET-Studie, die zeigt, dass die Methode überhaupt sinnvoll ist? Weil sie das sozusagen explizit eigentlich nur für Deutschland machen müsste.

Denn in den meisten Ländern ist das schon Standard, und die meisten Geräte werden gar nicht in Deutschland verkauft. Insofern ist das Bestreben der Geräteindustrie begrenzt, diese Studien zu fördern.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön.

Jörg Kotzerke: Es freut mich, dass Sie diese Publikation gesehen und angesprochen haben. Wir haben uns von der Fachgesellschaft aus bemüht, über diesen Überblick PET in Deutschland 2008 ein bisschen die Emotionen zu bremsen und die Informationen zu liefern, über was wir reden. Dass das auch genau so bei Ihnen angekommen ist und dass wir über dasselbe reden können, finde ich hocheifrig. Das war ein Haufen Arbeit.

Stefan Lange: Ja, das glaube ich. Wir sind uns in manchen Punkten offensichtlich doch einig. Das ist schön. Es hilft natürlich, eine Diskussion zu versachlichen.

Noch einmal: Wenn man das sieht und wir eigentlich offensichtlich an den Benchmark der Versorgung, den Sie zitiert haben – den habe ich mir nicht mir ausgedacht –, heranreichen und ihn sogar gegebenenfalls übertreffen, kann man doch nicht ernsthaft immer wieder sagen, den Patienten würde in Deutschland etwas vorenthalten. Das wollte ich einfach nur sagen.

Ich bitte, doch einfach auch bei zukünftigen Äußerungen wenigstens zu sagen: im ambulanten Bereich – was immer das auch heißen mag. Denn man kann sich die Frage stellen: Ist es denn wirklich immer so notwendig, dass das alles nur im ambulanten Bereich bzw. im ambulanten Sektor gemacht werden muss? Ist es denn vielleicht nicht ganz vernünftig, insbesondere – wir haben vorhin über die Versorgung von onkologischen Patienten gesprochen ... Bei Kindern waren wir uns einig, dass es wünschenswert und sinnvoll ist, dass sie zu 90 % innerhalb von klinischen Studien in Zentren behandelt werden.

Man könnte sich vorstellen – hier geht es auch um bösartige Erkrankungen –, dass es doch wünschenswert wäre, die Patienten mit solchen Verfahren und Methoden auch im Rahmen von Studien in Zentren zu versorgen. Dann wären wir, glaube ich, schon einen Schritt weiter. Das ist ein Vorschlag, der auch gerade vom Unparteiischen Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses so gemacht worden ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber es ist sicherlich unsinnig, dass Patienten, die gar nicht stationär aufgenommen werden, stationär aufgenommen werden müssen, damit dann eine bestimmte Untersuchung gemacht wird. Dieses Verbot bzw. so ein Erlaubnisvorbehalt ist etwas so Unlogisches, wie es nur sein kann. – Bitte schön.

Jörg Kotzerke: Noch einmal direkt dazu: Uns ist bewusst, dass Sie nicht der Adressat für all unseren Unmut sind, weil Sie das gar nicht freischalten könnten, und dass wir immer wieder auch noch einmal darauf hinweisen: Was sehen wir, was alles daran hängt? Dass eben diese Literaturanalyse nicht nur in der größtmöglichen Sorgfalt geschehen ist, sondern auch unter

des Institutes – übrigens wurde von der DKG massiv kritisiert, dass wir das immer noch zu wenig machen – für alle geöffnet. Jeder Mensch in Deutschland und außerhalb von Deutschland kann schriftlich dazu Stellung nehmen, kann sich zu zwei Erörterungen an den Tisch setzen. Eine breitere Beteiligung eines solchen Institutes gibt es, glaube ich, nirgendwo auf der Welt.

Dass wir dann immer für zu wenig Beteiligung kritisiert werden, kann ich nicht mehr als gutwillig werten. Das ist dann für mich nur noch polemisch. Sie können keine breitere Beteiligung als alle haben. Das geht nicht. – Stefan Lange.

Stefan Lange: In dem Zusammenhang möchte ich noch einmal etwas ansprechen – wir sind jetzt unter „Verschiedenes“ –, das wir vorhin angesprochen hatten. Ich bin schon ein bisschen bestürzt, dass man in diesem Zusammenhang plötzlich sagt – ich glaube, Sie sind auch für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin hier vertreten, die ausführlich zu unserem anderem PET-Projekt Stellung bezogen hat: Da ist irgendetwas völlig vergessen worden.

Sie können natürlich für sich sagen: Daran war ich gar nicht beteiligt. – Aber wir können Ihnen die Stapel der Papiere zeigen, die uns von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und auch von der Deutschen Krankenhausgesellschaft überbracht worden sind. Da ist uns dieser Hinweis, wenn ich mich recht entsinne, nicht gegeben worden.

Man muss schon ein bisschen überlegen, wie man hier miteinander umgeht. Man kann grundsätzlich diese Methodik des Versuchs, Entscheidungen im Gesundheitswesen auf Basis von wissenschaftlichen Erkenntnissen zu machen, ad absurdum führen. Die kann man auch torpedieren. Man kann sie zerstören. Man kann es jedenfalls versuchen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das wird auch erfolgreich gemacht.

Stefan Lange: Man sollte sich nur die Frage stellen, ob das wirklich wünschenswert und sinnvoll ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Was dann kommt?

Stefan Lange: Was die Alternative ist, ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist meine große Befürchtung – ich verlasse bald das Institut –, dass von manchen Mitspielern – ich kann die DKG ganz klar benennen – in diesem System langfristig die sogenannte Nachhaltigkeit nicht gesehen wird, sondern dass die egoistischen Vorgehensweisen auch von bestimmten Fachgesellschaften, die dann mehr Berufsverbände als Fachgesellschaften sind, nicht gesehen werden. Es wird nicht gesehen, was passiert, wenn man das erfolgreich torpediert, was dann kommt, was dann mit den Patienten passiert und was wir dann bekommen.

Politiker gerichtet, die das dann hinterher gegebenenfalls umsetzen. Dann können wir sehen, was dann passiert. Viel Glück.

(Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte ...)

Jetzt ist Schluss.

Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. Wir haben jetzt 13:10 Uhr. Alle anderen Diskussionen führen Sie bitte im Anschluss fort. Vielen Dank.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | A 2 |
| A 1.1 Barmherzige Brüder Trier e. V. | A 2 |
| A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. | A 6 |
| A 1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. | A 12 |

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Barmherzige Brüder Trier e. V.

Autoren:

Latz, Andreas

Adresse:

Andreas Latz

Barmherzige Brüder Trier e. V.

Kardinal-Krementsz-Str. 1-5

56073 Koblenz

StS

INGEGANGEN 06. April 2010



Barmherzige Brüder Trier e.V.

Kardinal-Krementsz-Str. 1-5 · 56073 Koblenz
Tel. (02 61) 496 - 60 00
Fax (02 61) 496 - 64 70
www.bb-trier.de · info@bb-trier.de

Andreas Latz
Geschäftsführer
a.latz@bb-trier.de

Ressort Z
Leistungsplanung, Finanzen, Logistik Krankenhäuser

Sekretariat: Claudia Schott
Tel. (02 61) 496 - 6341 · Fax (02 61) 496 - 6460
c.schott@bb-trier.de

Barmherzige Brüder Trier e.V. Postfach 300323 56027 Koblenz

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment
Zum Berichtsplan D06-01-E-K
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

INGEGANGEN AM 06. APR. 2010

Koblenz, 01.04.2010

Auftragsnummer D06-01E-K
Schriftliche Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Sawicki,

die BBT-Gruppe ist mit 27 Einrichtungen des Gesundheits- und Sozialwesens, über 8.000 Mitarbeitenden und ca. 800 Auszubildenden einer der großen Träger von Krankenhäusern und Einrichtungen der Alten- und Behindertenhilfe in Deutschland.

Gemäß Ihrem Leitfaden zum Stimmnahmeverfahren zu vorläufigen Berichtsplänen/Amendments zu Berichtsplänen entnehmen Sie diesem Schreiben bitte unsere Stellungnahme zu Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren. Das Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme fügen wir diesem Schreiben bei, ebenso wie das Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte.

1. Adenokarzinome des Pankreas

PET-Untersuchungen sind als weniger nachteilig zu betrachten wie im vorläufigen Bericht dargestellt. Eine MRT-Untersuchung ist bedeutend zeitaufwendiger. Von der Kostenseite betrachtet, ist eine PET-Untersuchung nicht überschreitend der MRT-Untersuchung. Aufgrund neuer Studien ist zu bemerken, dass die PET in der Abgrenzung der chronischen Pankreatitis vom Adenokarzinom des Pankreas deutlich überlegen ist. Die Ausbreitungsdiagnostik ist mit dem PET-CT wesentlich zuverlässiger möglich als mit CT oder MRT. Auch dieses wird durch neue Studien belegt.

Sitz Koblenz · Amtsgericht Koblenz · VR 20071
Vorstandsvorsitzender: Bruder Peter Berg
Geschäftsführer:
Bruder Alfons M. Michels · Andreas Latz · Werner Hemmes · Günter Mosen



2. Malignes Melanom

Die PET/CT ist eine gute Methode zur Diagnostik von vermuteten Fernmetastasen und für die Lebensqualität beeinträchtigenden chirurgischen Maßnahmen. Die PET/CT wird als im Einzelfall nützlich beschrieben, dies entspricht der Einschätzung unserer Fachärzte.

3. Schilddrüsenkarzinom

Bei hochdifferenzierten SD-Karzinomen hat die Jod-Diagnostik Vorrang vor der PET, die in Einzelfällen zur Detektion von Fernmetastasen herangezogen werden kann. Bei Entdifferenzierung mit Jod-Negativität kann jedoch die PET/CT mit gutem Ergebnis eingesetzt werden. Undifferenzierte SD-Karzinome können sehr gut mit der PET dargestellt werden. Medulläre SD-Karzinome und sonstige SD-Karzinome können sehr gut mit der PET/CT diagnostiziert werden.

Wir teilen hier die positive Meinung zum Einsatz der PET/CT in entsprechenden Fällen.

4. Ösophaguskarzinom

Der Einsatz der PET/CT kann in Einzelfällen sinnvoll sein bei der Frage nach Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen. Zur Beurteilung eines Therapieerfolges wird die PET/CT in mehreren Ländern empfohlen (USA, Holland).

Es wird behauptet, die Ortsauflösung des PET sei zu gering zur Detektion von kleinen Metastasen. Das ist nicht korrekt, vielleicht bezieht sich die Aussage auf ältere Scanner-Typen. Eine Auflösung von 2mm wird erreicht, zudem ist die Ortsauflösung nur ein Bestandteil der Detektion einer Metastase, ein weiterer die Stoffwechselaktivität und die ist nur indirekt von der Ortsauflösung abhängig.

Aktuelle Studien werden nicht berücksichtigt, der technischen Entwicklung neuer PET/CT-Scanner wird nicht Rechnung getragen.

5. Ovarialkarzinom

Es werden veraltete Studien aus dem Jahr 2004 zitiert. Die technische Entwicklung wird nicht berücksichtigt (Ortsauflösung, Empfindlichkeit der Detektoren, PET/CT), PET/CT-Scanner waren damals noch nicht üblich. PET/CT wird zur Rezidivdiagnostik empfohlen. Neue Studien zeigen den Nutzen der PET/CT auch beim Primär-Staging, diese Studien finden keine Berücksichtigung.



6. Mammakarzinom

Die Mammographie wird als „zuverlässiges bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von Brustkrebs“ beschrieben. Diese Aussage ist sicherlich nicht korrekt. Die Mammographie ist ein etabliertes Verfahren, auch ein relativ preiswertes Verfahren, zuverlässig im Sinne von hoher Sensitivität und Spezifität ist sie nicht.

Neue Studien zeigen die Überlegenheit sowohl der MR-Mammographie als auch der Positronenmammographie. In den USA gibt es bereits eigene Geräte für diese Fragestellung (PEM). Dabei gilt die PET/CT der MRT als überlegen, insbesondere aufgrund der Ganzkörperdiagnostik. Für Patientinnen mit v. a. Metastasen oder ein Rezidiv wird das PET/CT empfohlen.

7. Knochen- und Weichteiltumoren

Der Nutzen der PET/CT ist sicherlich auf Einzelfälle beschränkt, hier teilen wir die vertretene Meinung des IQWiG.

Insgesamt ist anzumerken, dass die Gerätetechnik in den letzten 4 Jahren deutliche Verbesserungen erfahren hat, alleinige PET-Scanner sollten nicht mehr eingesetzt werden. Einer weiteren Verbreitung von PET-Scannern steht lediglich die unklare Vergütungssituation im Weg, klinisch ist die PET/CT aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken.

Die Rolle der PET/CT zur Bestrahlungsplanung wird nicht untersucht, ist jedoch klinisch wesentlich. PET/CT wird in allen europäischen Nachbarstaaten vergütet, dortige Erfahrungen werden nicht berücksichtigt. Die großen Krankenversicherer in den USA haben PET/CT generell freigegeben und erstattungsfähig gemacht: „PET is suitable for all cancer-types.“

Gerne möchten wir noch anmerken, dass wir Ihnen in der KW 15/2010 die Quellen der in unserer Stellungnahme angegebenen Studien zukommen lassen werden.

Mit freundlichen Grüßen,

Latz
Geschäftsführer

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Burchert, Wolfgang, Professor, Dr. med.

Grünwald, Frank, Professor, Dr. med.

Hellwig, Dirk, Professor, Dr. med.

Kotzerke, Jörg, Professor, Dr. med.

Adresse:

Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Nikolaistr. 29

37073 Göttingen

EINGEGANGEN

08. April 2010



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.**

– Der Präsident –

DGN e.V. c/o vokativ GmbH • Nikolaistr. 29 • D-37073 Göttingen

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen**

- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01 E-K

Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.

Nikolaistr. 29

D - 37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.551.48857-401

Tel. (Presse): +49.551.48857-402

Fax: +49.551.48857-79

e-mail: office@nuklearmedizin.de

Internet: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

6. April 2010

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan (vorläufige Version) D06-01E-K (Version 1.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Gelegenheit, zu dem genannten Berichtsplan in der vorliegenden vorläufigen Version vom 16. Februar 2010 Stellung nehmen zu können, den Sie zur öffentlichen Diskussion gestellt haben. Für die weitere Bearbeitung des Berichtsplans bitten wir, die folgende Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zu berücksichtigen.

Wir bedauern, dass die bereits zum vorläufigen Berichtsplan D06-01B mehrfach schriftlich und mündlich empfohlenen Anpassungen der Methodik abgelehnt wurden. Wir verweisen darauf, dass die DGN den Dialog mit dem IQWiG vielfältig gesucht und die konträre Sichtweise sorgfältig dargelegt hat [8, 12].

Entsprechend früherer Stellungnahmen heben wir auch diesmal darauf ab, dass die im Berichtsplan D06-01C ausgeführte Vorgehensweise trotz der bisherigen Einwände unverändert beibehalten wurde, so dass wir bezüglich des methodischen Vorgehens erneut mehrere wesentliche Punkte berücksichtigen wissen möchten:

Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

Das Überleben wird durch die jeweilige Therapie bestimmt (z.B. Operation oder kurativ intendierte Strahlentherapie bei lokalisierter Erkrankung oder systemische Therapie in der disseminierten Situation). Die Wahl der Therapie ist jedoch abhängig von einer korrekten Erkennung der Tumorausbreitung. Insofern ist der „Nutzen“ einer diagnostischen Methode erkennbar am Einfluss auf das therapeutische Management. Aus der National Oncologic PET Registry [5-7] ist an einem Kollektiv von über 40.000 Patienten mit diversen Tumoren der Einfluss der PET im Primärstaging und in der Rezidivdiagnostik dokumentiert.

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

Sparkasse Hannover
Konto-Nr. 340 340, BLZ 250 50 180
IBAN DE29 250501800000340340. BIC SPKHDE2H

Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass die Evidenzklassifizierung des G-BA (Tab. 18, S. 69, des vorliegenden vorläufigen Berichtsplans D06-01E-K) eine unangemessene Diskriminierung der PET darstellt: nach Fryback & Thornbury [2] ist Level 4 für eine diagnostische Methode angemessen, die BÄK hat sogar darauf verwiesen, dass Level 2 und 3 eher angemessen sind.

Zum Thema „randomisierte kontrollierte Studien“ (4.1.2.4 Studientypen) möchten wir zitieren: „The most direct approach to determining the utility of PET for a specific indication in a specific malignancy would be to conduct a prospective multisite clinical trial for each situation. Such an approach, if done properly, would provide rigorous evidence on utility for each indication and type of cancer but would be prohibitively expensive and take years, if not decades, to complete. Such studies are also unlikely to be useful because of the constantly changing imaging technology – the information obtained would be obsolete by the time the trials were concluded.“ [3]. Ähnliche Ausführungen haben wir Ihnen gegenüber auch formuliert [8].

Und weiter: „...PET/CT, when done appropriately and with the results accurately conveyed to the referring physician, brings about a change in management that results in significant cost savings to the health care establishment. This point seems to be clear to many, if not most, nuclear medicine physicians but is not widely accepted by the health technology assessment community.“

Einige der bei den Indikationen angesprochenen Erkrankungen erfüllen die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ (Prävalenz weniger als 5 pro 10.000 Einwohner). Die „VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES“ vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden legt in Absatz 5 fest: "(5) Für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden sollten objektive Kriterien festgelegt werden. Bei diesen Kriterien sollte man sich auf die Prävalenz des Leidens stützen, für das eine Diagnose, Vorbeugung oder Therapie benötigt wird. Eine Prävalenz von nicht mehr als fünf von zehntausend Personen wird allgemein als geeigneter Schwellenwert angesehen. Ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei fünf von Zehntausend liegt.“

Die Anwendung der harten Kriterien für die Auswahl von Literaturdaten für die weitere Bewertung der PET/CT-Diagnostik ist inadäquat für seltene Erkrankungsentitäten, da die geringe Häufigkeit die Durchführung von Studien mit prospektiv randomisiertem Design wegen zu niedriger erwarteter Fallzahlen verbietet.

Ferner weisen wir nochmals darauf hin, dass die methodische Differenzierung zwischen „PET“ und „PET/CT“ nicht mehr zeitgemäß ist, da heute nur noch Kombinationsgeräte hergestellt werden [9]. Der Vorteil dieser methodischen Fortentwicklung liegt nicht ausschließlich in der Möglichkeit, auch eine diagnostische CT-Untersuchung in einer Sitzung durchführen zu können. Vielmehr liegt dieser Vorteil vor allem darin, dass neben der auch im Berichtsplan angeführten anatomisch vereinfachten Zuordnung der PET-Information auch die Schwächungskorrektur der primären Emissionsmessung durch die CT bei verkürzter Untersuchungszeit sehr präzise, zeitlich in gleich bleibender Qualität und mit einer dem Körpergewicht des Patienten angepassten Strahlungsbelastung erfolgen kann.

Um die Gefährdung der Krankenversorgung durch fehlende PET-Untersuchungen nicht unnötig auszudehnen, beantragen wir eine Fokussierung auf den Radiotracer FDG (vgl. „2 Ziele der Untersuchungen“, S. 65, des vorliegenden vorläufigen Berichtsplans D06-01E-K) und keine breit angelegte Analyse über diverse Radiopharmaka, welche ggf. nur an einigen Zentren in stetem Gebrauch sind.

Kriterien für den Einschluss von Studien und systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten in die Untersuchung

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von systematischen Übersichten (Meta-Meta-Analyse, S. 77, des vorliegenden vorläufigen Berichtsplans D06-01E-K) lehnen wir – wie bereits in unseren früheren Stellungnahmen ausführlich dargelegt – entschieden ab (s. Stellungnahme der DGN vom 7. Juli 2009 zum vorläufigen Berichtsplan D06-01B

(Version 0.1) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren):

Bereits bei der Analyse der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen (D06-01A) hat sich gezeigt, dass sich dieses Vorgehen nicht bewährt hat:

Während des Bearbeitungsprozesses gestaltete es sich als schwierig, den Aufbau und die interne Strukturierung einer jeden Synthese für den vorliegenden Bericht in ein gemeinsames Sortierungsprinzip zu integrieren. ... Zum anderen betraf das die Darstellung der Evidenztabelle in den Evidenzsynthesen, die sich oft nur unvollständig aufbrechen und einzelnen Primärstudien zuordnen ließen. Häufig fehlte der eindeutige Bezug zwischen den Aussagen im Text und den jeweiligen Primärstudien, ... Oft ließ sich zwischen unvollständiger Datenextraktion und fehlender Information in den Primärstudien nicht unterscheiden. Wegen der begrenzten Möglichkeit, Evidenztabelle und Ergebnisberichte eigenständig zu bewerten, erhielten die Bewertungen der Autoren der Evidenzsynthesen ein relativ hohes Gewicht.

(Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen, Abschlussbericht (D06-01A), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 31.03.2009, ISSN: 1864-2500, S. 117)

Weitere Anmerkungen

Mit dem aktuellen Berichtsplan bearbeitet das IQWiG nicht zum ersten Mal eine Fragestellung zum Nutzen der PET-Untersuchung. Im Abschlussbericht D06-01A zu PET bei Lymphomen heißt es:

"Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 0.1 des Berichtsplans haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Abschnitt 4.1.2.1 Population: Interims-PET wurde berücksichtigt
- Abschnitt 4.2.2.1 Population: Interims-PET wurde berücksichtigt
- Abschnitt 4.2.1.3 Zielgrößen: Ein- / Ausschlusskriterien für HTA-Berichte / systematische Reviews: „Angaben zur diagnostischen Güte“ statt „Vierfeldertafeln“
- Abschnitt 4.2.1.4 Ein- / Ausschlusskriterien für HTA-Berichte / systematische Übersichten: Auch retrospektive Studien wurden zugelassen."

Im aktuellen Berichtsplan sind genau diese Aspekte wieder außer Acht gelassen. Mit den gleichen Argumenten wie zur PET-Untersuchung bei Lymphomen ist demnach hier die Anpassung der Methodik für die jetzt zu analysierenden Fragestellungen erforderlich.

Wir bitten Sie, das Verzeichnis der verwendeten ein- und ausgeschlossenen Literatur – im Gegensatz zur Vorgehensweise im Vorbericht D06-01A – in alphabetischer Folge anzulegen, fortlaufend nummeriert. So sind die Informationen nachvollziehbar gelistet, was die Arbeit einer späteren Stellungnahme erleichtert.

Es sollten nicht nur das Tumorzentrum Freiburg, sondern auch die diagnostisch-therapeutischen Pfade anderer Tumorzentren berücksichtigt werden.

Bei den Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei den zu untersuchenden Tumorentitäten sollten stets die Empfehlungen der DGN auf der Grundlage der dritten Konsensus-Konferenz „Onko-PET“ aus dem Jahr 2000 ergänzt werden [11]. Ökonomische Aspekte können ebenfalls berücksichtigt werden [1]. Gemeinsame internationale Empfehlungen aus Frankreich, Italien und England zur Bedeutung von PET/CT beim Mammakarzinom bedürfen einer angemessenen Würdigung [4].

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die DGN umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der PET-Diagnostik ergriffen hat: es wurde frühzeitig eine PET/CT-Leitlinie entwickelt [10] und ein PET-Zertifikat konzipiert, das Grundlage der Qualitätssicherungsvorgaben des G-BA geworden ist. Die aktuelle Praxis der PET-Diagnostik in Deutschland wurde ebenfalls untersucht [9].

Eine sorgfältige Literaturlanalyse als Grundlage einer klinischen Bewertung kann gar nicht hoch genug gewürdigt werden. Insofern ist die Beauftragung des IQWiG sehr zu begrüßen. Die klinische

Bewertung sollte jedoch von klinisch tätigen Kollegen vorgenommen werden. Die DGN ist gern behilflich bei der Zusammenstellung eines (oder mehrerer) interdisziplinären Boards, wie sie in Comprehensive Cancer Centern längst klinische Realität sind. Das könnte den Bericht aufwerten und seine Akzeptanz erheblich steigern.

Wir bedanken uns für die Berücksichtigung unserer Anmerkungen für die weitere Bearbeitung des vorläufigen Berichtsplans.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Präsident der DGN



Prof. Dr. med. Frank Grünwald
stellv. Präsident der DGN



Prof. Dr. med. Wolfgang Burchert
Schriftführer und der DGN



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

Literatur

1. Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyogg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med* 2010;51:401-412.
2. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
3. Graham MM. The PET/CT report: the most important part of the study. *J Nucl Med* 2010;51:5-6.
4. Groheux D, Giacchetti S, Rubello D, et al. The evolving role of PET/CT in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:271-273.
5. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008;26:2155-2161.
6. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. *Cancer* 2009;115:410-418.
7. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008;49:1928-1935.
8. Kotzerke J, Dietlein M, Grunwald F, Bockisch A. [PET and diagnostic technology evaluation in a global clinical process. DGN's point of view.]. *Nuklearmedizin* 2010;49:6-12.
9. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. [Positron emission tomography 2008 in Germany. Results of the query and current status.]. *Nuklearmedizin* 2010;49.
10. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin* 2007;46:291-301.
11. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-1723.
12. Scheibler F, Raatz H, Suter K, et al. [Benefit assessment of PET in malignant lymphomas. The IQWiG point of view.]. *Nuklearmedizin* 2010;49:1-5.

Anlagen:

- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Berichtsplan
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. F. Grünwald
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. W. Burchert
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. D. Hellwig

A 1.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Brenske, Michael, Dr.

Krummrey, Gert, Dr.

Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.

Schlottmann, Nicole, Dr.

Adresse:

Dr. Nicole Schlottmann

Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Wegelystr. 3

10623 Berlin



EINGEGANGEN
31. März 2010

DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

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

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

- vorab per E-mail und Fax -

| | | | |
|----------------|--------------------------------|----------------------|------------|
| Unser Zeichen | Telefon | Telefax | Datum |
| Dez. V/Dr. Neu | Durchwahl +49(0)30 39801- 1510 | +49(0)30 39801- 3510 | 25.03.2010 |

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D06-01E-K „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren“

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

für die Möglichkeit zu oben genanntem Berichtsplan 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 19.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT

- zur Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas,
- zur Bestimmung von malignen Melanomen,
- zum Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei malignen Melanomen
- beim Schilddrüsenkarzinom,
- Ösophaguskarzinom,
- Ovarialkarzinom,
- Mammakarzinom und
- bei Knochen- und Weichteiltumoren beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bei o. g. Indikationen nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10823 Berlin
Telefon +49 (0) 30 39801-0
Telefax +49 (0) 30 39801-3000
dkg@mail@dkggev.de · www.dkggev.de

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

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 666 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36
Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79
USt-IdNr. DE119355528

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.

Vereinbarungsgemäß gehen wir davon aus, dass trotz des gemeinsamen Berichtsplans Einzelberichte zu den sieben Indikationen erstellt werden.

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

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I und II halten wir für nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u.a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen. Die Einschränkungen führen gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“ als gesetzliche Grundlage nach § 139 SGB V, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 19.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen. Erst die Kenntnis der bestverfügbaren Evidenz als Abbild des aktuellen medizinischen Wissensstandes ermöglicht dem G-BA, einen sachgerechten Abwägungsprozess vorzunehmen, wobei die von Ihnen geforderte Limitation auf höchste Evidenzstufen diesem Anliegen entgegen steht. Wie Ihnen bekannt ist, erfolgten in jüngster Vergangenheit durch den G-BA bereits Bewertungen der PET bei zwei anderen onkologischen Indikationen, dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinom. Im Rahmen dieser Bewertungen wurden vom G-BA auch Erkenntnisse als relevant für die Entscheidung eingestuft, welche nicht auf höchsten Evidenzstufen generiert wurden. Die Darstellungen des vorgelegten Berichtsplanes als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA hier voraussichtlich erneut weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

In diesem Kontext möchten wir auch auf Ihre Aussagen auf S. 22 hinweisen. Demnach ist die Gewinnung statistisch zuverlässiger Aussagen bei seltenen und heterogenen Erkrankungen ausgesprochen problematisch, so dass wir unsere Forderung nach Darstellung bestverfügbarer Evidenz durch Ihre eigene Argumentation bestärkt sehen. Dies berührt u.a. Fragen der Wertigkeit vom Kollektivnutzen gegenüber dem Individualnutzen medizinischer Behandlungen, da auch für Menschen mit seltenen Erkrankungen, für die nur schwer oder gar keine Studien auf höchsten Evidenzstufen durchführbar sind, ebenfalls Anspruch auf Gesundheitsversorgung besteht. Ihre generelle Forderung nach Studien auf Evidenzlevel I bis maximal IIb ist nicht für jede klinische Fragestellung als Grundlage einer Nutzenbewertung haltbar. Dies führt z.B. auch die Bundesärztekammer in ihrer Stellungnahme zum Methodenpapier 3.0 des IQWiG¹ aus:

„Hinsichtlich der Beurteilung zur Ergebnissicherheit und der klinischen Relevanz von Studienergebnissen auf Basis der „gegenwärtig besten“ Evidenz sollten unter Würdigung der jeweiligen Zielgrößen prinzipiell Studien aller Evidenzgrade beim „Assessment“ berücksichtigt und dargestellt werden, um eine möglichst vollständige Information des Auftraggebers G-BA zu gewährleisten und diesem ein möglichst umfassendes „Appraisal“ zu ermöglichen.“

„Bei der Beurteilung diagnostischer Verfahren sollte stärker auf deren Informationswert (Stufen 2 und 3 nach Fryback und Thornbury [1991]) abgehoben werden.“

¹Bundesärztekammer: Stellungnahme zum Methodenpapier 3.0 des IQWiG. 2007. Internet (abrufbar 25.03.10): <http://www.baek.de/downloads/StellIQWiGMethodenpapier3.0.pdf>

2. Aufgrund heterogener Patientenkollektive mit unterschiedlichen Lokalisationen und prognostischen Faktoren sowie der Anwendung unterschiedlicher Therapieverfahren ist die Zuordnung von Effekten eines diagnostischen Verfahrens wie der PET zu dem von Ihnen definierten patientenrelevanten Nutzen (Mortalität, krankheitsfreies Überleben, Morbidität, Funktionalität und Lebensqualität) schwierig. Die Forderung nach einem Nutzenbeleg nur auf Stufe 5 nach Fryback und Thornbury erscheint daher problematisch. Wie von uns im Rahmen von Gesprächen zum Auftrag bereits dargestellt, ist eine Untersuchung der Auswirkungen auf das therapeutische Denken und Handeln und den damit verbundenen Krankheitsverlauf (Stufe 4) angemessener. So beziehen sich die von uns benannten zentralen Fragestellungen auf klinische Management-Änderungen gemäß Stufe 4 wie z.B. die Vermeidung zusätzlicher Eingriffe oder die Verlängerung therapiefreier Zeiten.

In Ihrem Berichtsplan auf S. 73 heißt es

„Da es sich bei allen hier untersuchten Fragestellungen um potenziell tödliche Erkrankungen handelt, erfolgt die Bewertung der Zielgrößen krankheitsfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität.“

Anders als in Ihrem Berichtsplan vorgesehen, sollte die Zielgröße Morbidität anhand von z.B. unerwünschten Ereignissen durch aggressivere oder weniger aggressive Behandlung wie auch die Zielgrößen Funktionalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und krankheitsfreies Überleben nicht nur in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität betrachtet werden. Sie begründen in ihrem Berichtsplan die methodische Kopplung aller Zielgrößen an die Hauptzielgröße Mortalität damit, dass es sich um potenziell tödliche Erkrankungen handle. In der Tat ist die Lebenserwartung teilweise leider deutlich reduziert. Lebensqualitätsaspekte können jedoch in der Bewertung auch dann bedeutsam sein, wenn die Lebenserwartung begrenzt ist; d.h. gerade in dieser Situation kann der Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen ein bedeutsames patientenrelevantes Outcome sein, auch wenn die Sterblichkeit möglicherweise nicht verändert werden kann. Ihre Forderung nach Kopplung aller Zielgrößen an die Mortalität für den Nutznachweis und Einsatz der PET-Diagnostik wirft insofern Fragen auf. Wir möchten Sie bitten, diesen Sachverhalt zu klären.

Wir begrüßen es sehr, dass Sie auch die Genauigkeit des Diagnostikverfahrens PET, d.h. die diagnostische und prognostische Güte bewerten wollen, soweit Primärstudien und Evidenzsynthesen zum patientenrelevanten Nutzen nicht vorhanden sind. Sie beziehen sich auf das Klassifikationsschema von Fryback und Thornbury,² welches die Evidenzstufen von Testgüte, Nutzen und Schaden hierarchisch integriert und eine Ausdifferenzierung der Vorgaben der Verfahrensordnung beinhaltet, die wir sehr begrüßen. Dabei spiegelt die Sicherheit eines Testverfahrens Stufe 1, die Auswirkungen in Bezug auf die Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit Stufe 2, Auswirkungen auf das diagnostische Denken Stufe 3, Auswirkungen auf das therapeutische Denken Stufe 4, Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte Stufe 5 und schließlich Auswirkungen auf der Systemebene hinsichtlich Kosteneffektivität Stufe 6 wider. In Ihrem Berichtsplan rekurrieren Sie hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Güte auf Stufe 2 und zur Nutzen- und Schadensbewertung auf Stufe 5 dieses Klassifikationsschemas. Angesichts der differenzierten, inhaltlich unmittelbar aufeinander aufbauenden Evidenzsteigerung wäre es inhaltlich sinnvoll und stringent, die Evidenz von Stufe 2 bis 5 einschließlich Stufe 3 und 4 nach Fryback und Thornbury in die Betrachtungen einzubeziehen und darzustellen. Eine solche Bewertung von Stufe 2 bis 5 wäre umso plausibler, da Sie selbst in Ihrem Berichtplan eine ausführliche, differenzierte Darstellung aller Evidenzstufen nach Fryback und Thornbury

² Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.

vornehmen, aber dann nur Stufe 2 und 5 selektiv als Berichtsziel definieren. Sie diskutieren zwar z.B. auf S. 70, 72 und 74 die Auswirkungen von diagnostischen Maßnahmen auf Änderungen in der Patienten-Behandlung, erkennen Management-Änderungen als Outcome-Größe aber nicht an, wenn sie nicht mit der Verbesserung der von Ihnen definierten Zielgrößen einhergehen, die nach Ihrer Auffassung zudem scheinbar alle in Abhängigkeit von der Mortalität bewertet werden sollen. Management-Änderungen, die zur Vermeidung nebenwirkungsreicher und schmerzhafter Prozeduren führen, seien demnach nur dann akzeptabel, wenn keine inakzeptablen Verschlechterungen der patientenrelevanten Zielgrößen zu verzeichnen seien. Dies stellt nach unserer Ansicht eine schwierige und z.T. unlösbare Operationalisierungsaufgabe dar, da dies möglicherweise zu konkurrierenden oder gegensätzlichen Outcomes führen kann: So kann es z.B. zur Steigerung der Lebensqualität durch Vermeidung schmerzhafter Prozeduren einerseits, aber keiner Lebensverlängerung oder gar kürzerer Lebensdauer (Mortalität) andererseits kommen, deren Abwägung und Bewertung von individuellen Patientenpräferenzen abhängt und nicht allgemeingültig festgelegt werden kann. Damit kämen die von Ihnen vorgeschlagenen „Nicht-Unterlegenheits-Studien“ an methodische Grenzen. Eine weitere methodische Limitation dieses Studientyps, um eine höchstens irrelevante Unterlegenheit zu untersuchen, ist die begrenzte Anzahl von potentiellen Studienteilnehmern bei seltenen Erkrankungen, worunter auch Indikationen dieses Berichtplans fallen. So würde die Studienpower nicht ausreichen, um solche vergleichsweise kleinen statistischen Unterschiede feststellen oder ausschließen zu können. Da Sie alle Auswirkungen, also alle Zielgrößen (krankheitsfreies Überleben, Morbidität, Funktionalität und Lebensqualität) scheinbar ohnehin nur in Abhängigkeit von der Mortalität bewerten wollen, hat die Ausführlichkeit Ihrer Darstellung der verschiedenen Aspekte zur Festlegung der Zielgrößen am Ende aber keine Relevanz für die Bewertung. Dies bitten wir in Ihrem Berichtplan zu ändern, indem Management-Änderungen in der Liste der Zielgrößen angeführt und als solche ausdrücklich akzeptiert werden.

Neben der Frage diagnostischer Genauigkeit sollte die Frage einer genaueren Risikostratifizierung untersucht werden, da bei den verschiedenen Krebsindikationen krankheitsstadiendifferente Therapieregime existieren. Es sollte Darstellung finden, inwieweit die PET-Diagnostik Einfluss auf die Weiterentwicklung von Therapieregimen bei diesen Erkrankungen hat. Dies betont einmal mehr, die Bedeutung therapeutischer Management-Änderungen als Outcome-Größe zu erfassen.

In dem von Ihnen aktuell fertig gestellten PET-Bericht zu malignen Lymphomen (2009) wurde die Stufe 4 nach Fryback und Thornbury in Tabelle 4 sinnvollerweise eindeutig der Evidenzstufe I nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss zugeordnet. In diesem Berichtplan zu den verschiedenen onkologischen Indikationen ordnen Sie diese jedoch lediglich Evidenzstufe II zu (Tabelle 3). Um der Beliebigkeit methodischer Herangehensweisen vorzubeugen, bitten wir die gleiche Zuordnung auf Evidenzstufe I nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss auch im Berichtplan zu den Indikationen Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren vorzunehmen. Diese Zuordnung ist sinnvoll, da Auswirkungen auf das therapeutische Management der Stufe 4 nach Fryback und Thornbury über die diagnostische Genauigkeit hinausgehen und damit Evidenzstufe I der Verfahrensordnung widerspiegeln.

3. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass auch die prognostische Güte einen patientenrelevanten Faktor hinsichtlich Lebensqualität darstellt, und möchten deshalb anregen, diesen explizit als patientenrelevante Zielgröße aufzunehmen. Dieses Anliegen betrifft auch den Informationszugewinn, der ausgesprochen patientenrelevant sein kann

und als Lebensqualitätsaspekt ausdrücklich berücksichtigt werden sollte. Dieser Hinweis lässt sich z.B. auch in den Empfehlungen des US-amerikanischen „Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)“³ entnehmen.

Die angeführten Krebserkrankungen sind lebensbedrohlich und die Prognose ist teilweise sehr unbefriedigend. Wird bei der Primärdiagnostik, beim Primär- und Restaging bis hin zur Rezidivdiagnostik die Tumorklassifikation und -ausbreitung exakter bestimmt und erkannt, ist dies für den Patienten von besonderer Relevanz in Bezug auf seine weitere Lebensplanung, zu der u. a. die Entscheidung über mögliche Therapieoptionen gehört. Mit einer verbesserten Diagnostik kann überdies auch das Potential verknüpft sein, die Krankheit einschließlich Rezidiv bereits in einem früheren Stadium zu erkennen, was entsprechend andere therapeutische Optionen eröffnen kann. Bei der Bewertung der PET ist hier besonders zu berücksichtigen, dass für die verschiedenen Indikationen dieses Berichtsplans zahlreiche Therapien unter intensiver medizinischer Forschung stehen. Somit wird die Zuschreibung von Effekten aus der von Ihnen geforderten Verbindung von Diagnostik und Therapie durch sich ständig wandelnde, verändernde Therapieformen abermals erschwert, was die Bewertung der PET als eine Variable unter vielen anderen Variablen (Therapieformen) umso komplexer macht und umso größere Fallzahlen für Studien abverlangt, je mehr Einflussgrößen zu berücksichtigen sind.¹ Auch dies unterliegt methodischen Limitationen. Wir möchten daran erinnern, dass PET-Untersuchungen und nicht die zahlreichen Therapieformen Auftrags- und Untersuchungsgegenstand dieses Berichtsplans sind.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die PET-Diagnostik in der Regel als sogenannter „Add-On“-Test zum bestehenden diagnostischen Work-Up durchgeführt wird, so dass es ausreichend sein kann, nur die Patienten mit negativer Standarddiagnostik und positivem PET zu verifizieren.⁴

4. Zur Verifikation positiver PET-Befunde gilt als höchste Referenz der histopathologische Befund durch Biopsie. Aus ethischen und technischen Gründen sind meist jedoch nicht sämtliche Befunde mittels Biopsie zu sichern. Ersatzweise muss daher ggf. eine Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebenden Verlaufskontrollen (Regression/ Progress von Herden) bzw. des klinischen Verlaufs berücksichtigt werden. So sollte die PET bzw. PET/CT im Vergleich oder als Ergänzung zur Standarddiagnostik untersucht werden. Die Standarddiagnostik ohne PET/CT umfasst in der Regel die initiale Diagnosesicherung mittels Biopsie, Labordiagnostik (z.B. Tumormarker), Röntgendiagnostik, Sonographie, CT und/oder MRT und Knochenszintigraphie. Bei den verschiedenen Tumorentitäten treten in der Standarddiagnostik teilweise besondere Spezifika hinzu, z.B. beim Mammakarzinom die Mammographie, planare Röntgendiagnostik und/oder Wächterlymphknotenszintigraphie. Wir begrüßen ihren Hinweis im Berichtsplan, dass die Biopsie als Referenz durch den Krankheitsverlauf ergänzt werden kann. Wir möchten allerdings darüber hinaus anregen, dass in jedem Fall auch Studien und Evidenzsynthesen ohne Biopsie als Referenzstandard, d.h. ggf. auch ersatzweise andere bildgebende Verfahren und der klinische Verlauf als Referenz berücksichtigt werden.

Im Fazit des Abschlussberichtes des Instituts zur Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen (D06-01A) heißt es:

³ Medicare Coverage Advisory Committee/ Operations and Methodolgy Subcommittee: Process for Evaluation of Effectiveness and Committee Operations. Appendix Guidelines for Evaluating Diagnostic Tests. 2006; Internet (Zugang 25.03.2010): <http://www.cms.hhs.gov/FACA/Downloads/recommendations.pdf>

⁴ Bossuyt, P.M.; Irwig, L.; Craig, J.; Glasziou, P.: Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* May 2006; 332: 1089 – 1092.

„Aufgrund des fehlenden validen Referenzstandards kann der Stellenwert der PET im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren für alle Fragestellungen dieses Berichts nur mithilfe von kontrollierten (idealerweise randomisierten) Studien definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersuchen.“

Wie oben ausgeführt, ist es absehbar, dass sich die Problematik des fehlenden Referenzstandards auch bei den vorliegenden Indikationen ergeben wird, da auch hier nicht immer eine Biopsie möglich sein wird. In Anbetracht der diversen folgenden Bewertungsverfahren regen wir an, hier einen pragmatischen Ansatz im Umgang mit den sich daraus ergebenden Unsicherheiten der Bewertung zu finden. Darüber hinaus möchten wir in Bezug auf den Begriff der therapeutisch-diagnostischen Einheit nochmals darauf hinweisen, dass eine *direkte* Beeinflussung der von ihnen angeführten patientenrelevanten Zielgrößen durch ein diagnostisches Verfahren nicht möglich ist. Eine diagnostische Methode kann daher anhand ihrer Befunde nur *indirekt* in Form einer therapeutischen Konsequenz patientenrelevante Endpunkte beeinflussen: Breiter klinisch-wissenschaftlicher Konsens ist das Ziel einer möglichst exakten Bestimmung der Tumorlokalisierung und -ausdehnung, welches zu einer Risikostratifikation der Patienten führt, wonach wiederum krankheitsstadienadaptierte Therapieansätze oder weiterführende Diagnostik entsprechend dem medizinischen Wissensstand gewählt werden. Demzufolge übt die korrekte und möglichst frühzeitige Bestimmung von Tumorlokalisierung und -ausdehnung im Krankheitsverlauf grundsätzlich einen prognoserelevanten Einfluss auf den jeweiligen Patienten aus, selbst wenn dieser noch nicht direkt nachgewiesen sein sollte.

5. Im Weiteren möchten wir Sie bitten, explizite Angaben zum Umgang mit Leitlinien zu machen. Dies betrifft insbesondere qualitativ hochwertige, wie z.B. nach AWMF als S-3 gekennzeichnete Leitlinien. Diese beinhalten methodisch hochwertige systematische Reviews, auf deren Grundlage Empfehlungen im Expertenkonsens unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität erarbeitet werden. Da sie sich an transparenten Kriterien evidenzbasierter Medizin orientieren, sollten sie – soweit vorhanden – Eingang in die Bewertung finden.

6. In Ihren Einführungen fiel uns auf, dass Sie Empfehlungen und Leitlinien verschiedener Institutionen zitieren. Wir möchten Sie bitten, auch die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in Bezug auf PET bzw. PET/CT in Ihren Berichtsplan zu integrieren, da es sich um eine wichtige internationale wissenschaftliche Einrichtung im Bereich der Onkologie handelt, die sich durch einen hohen Aktualisierungsgrad auszeichnet.

7. Wir begrüßen sehr, dass der vorliegende Berichtsplan unter Beteiligung von Sachverständigen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften entstanden ist, die sich insbesondere auf die Hintergrundkapitel beziehen. Diese Beteiligung sollte sich allerdings nicht nur auf die Erstellung der Hintergrundkapitel beschränken. Sie kündigen auf S. 67 an, für den Bericht externe Sachverständige einzubinden. Wir weisen darauf hin, in Bezug auf den gesamten Bericht, d.h. auch für alle weiteren Kapitel zu den Zielen, Methoden, Ergebnissen und Ergebnisinterpretationen ab Erstellung des Berichtsplans onkologische, nuklearmedizinische und chirurgische Expertise einzubeziehen. Für alle verschiedenen Indikationsgebiete ist die Einbindung entsprechend unterschiedlicher medizinischer Fachexpertise erforderlich. Gleichmaßen sollten die Patientenvertreter und -vertreterinnen Berücksichtigung finden. Uns ist aufgefallen, dass bei sieben Indikationen nur zwei Patientenvertreter-

organisationen involviert wurden (S.67). Dies wirft die Frage auf, nach welchen Kriterien Patientenvertretungen berücksichtigt werden im Hinblick darauf, ob Patientenvertretungen für alle Indikationsgebiete einbezogen werden. Wir möchten Sie bitten, diesen Sachverhalt zu klären.

8. In Bezug auf die Indikation der Adenokarzinome des Pankreas (S. 66 Tabelle 17) ist lediglich die Erkennung, nicht aber das Primärstaging vom G-BA beauftragt.

9. Im Weiteren bitten wir um Überprüfung der Textstelle zur chirurgischen Therapie des Ovarialkarzinoms auf S. 45 (1.5.7). Hier sollte bei den benachbarten Strukturen der Begriff "Uterus" erwähnt werden, der bei einer totalen Hysterektomie mit entfernt wird.

10. Auf S. 52 (1.6.5) könnte noch die UICC-Stadieneinteilung für das Mammakarzinom angeführt werden. Darüber hinaus wäre es ggf. sinnvoll, auf S. 57 (1.7.1) die Nennung der Knochentumore zu ergänzen.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Angesichts der Vielzahl der in diesem Berichtsplan bearbeiteten Indikationen ist die kritische Durchsicht und Beurteilbarkeit innerhalb der kurzen Stellungnahmefrist nur eingeschränkt möglich. Wir behalten uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



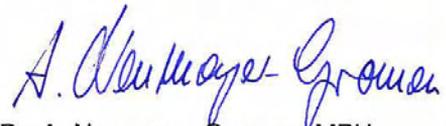
Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer
Dezernat Medizin

gez. Dr. G. Krummrey, MSc
Referent
Dezernat Medizin



Dr. A. Neumeyer-Gromen, MPH
Referentin
Dezernat Medizin