

**Positronenemissions-  
tomographie (PET) und  
PET/CT beim  
Adenokarzinom des Pankreas**

**Dokumentation und Würdigung der  
Anhörung zum Vorbericht**

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

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01E

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite      |
|---|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>iii</b> |
| <b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>   | <b>1</b>   |
| <b>2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>   | <b>2</b>   |
| <b>2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,<br/>        Institutionen und Firmen .....</b> | <b>2</b>   |
| <b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>  | <b>4</b>   |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PET              | Positronenemissionstomographie                                   |
| PET/CT           | Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät           |

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 01.07.2013 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 24.06.2013 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.07.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.11.2012 seine Beratungen zu diesem Thema ruhend gestellt<sup>1</sup>. Aus diesem Grund hat auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seine Auftragsbearbeitung nach Fertigstellung des Vorberichts zurückgestellt.

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

---

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

## 2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

### 2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation/<br>Institution  | Name                          | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche<br>Gesellschaft für<br>Nuklearmedizin e. V.                            | Buck, Andreas K. <sup>2</sup> | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | ja      |
|   | Hellwig, Dirk <sup>2</sup>    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
|   | Kotzerke, Jörg <sup>2</sup>   | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Deutsche<br>Gesellschaft für<br>Verdauungs- und<br>Stoffwechsel-<br>krankheiten | Gress, Thomas <sup>2</sup>    | ja      | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |

<sup>2</sup> Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

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

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

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

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

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

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

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**



# Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>        | <b>A 2</b>   |
| <b>A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. ....</b>                    | <b>A 2</b>   |
| <b>A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.....</b> | <b>A 9</b>   |

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

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

#### **Autoren:**

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



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

## Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

Geschäftsstelle  
Nikolaistraße 29  
D-37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.(0)551.48857-401  
Tel. (Presse): +49.(0)551.48857-402  
Fax: +49.(0)551.48857-79

Email: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)  
Homepage: [www.nuklearmedizin.de](http://www.nuklearmedizin.de)

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

29. Juli 2013

## Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-01E „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) beim Adenokarzinom des Pankreas“, Version 1.0 vom 24. Juni 2013

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

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

Unsere Kritik bezieht sich auf

- die primäre Fragestellung, da bei vielen Patienten, die mit PET/CT untersucht werden, nur eine Raumforderung des Pankreas bekannt ist und sich die Diagnose der Subentität „Adenokarzinom des Pankreas“ erst zu einem späteren Zeitpunkt ergibt,
- fehlende Aspekte bezüglich der Bewertung der Kosteneffizienz und der diagnostischen Güte der PET/CT, insbesondere bei der Beurteilung der Operabilität von Patienten mit Pankreaskarzinom,
- den Ein- und Ausschluss von Studien und Publikationen,
- unvollständige Bearbeitung (Rolle der PET als Ausgangsbefund für weitere Untersuchungen, unzureichende Beachtung von Strahlenschutz-Aspekten).

Grundsätzlich ist die Frist zur Einreichung einer Stellungnahme zu bemängeln. Ihr Institut benötigt zwei Jahre, um die Ergebnisse der Literaturrecherche zu bewerten, während unserer wissenschaftlichen Fachgesellschaft lediglich vier Wochen in der Sommerferienzeit bleiben, um Mängel zu erkennen und Hilfestellung zu geben. Daher müssen wir uns auf einige wenige Einwände beschränken.

### Klinische Rolle der PET- und PET/CT-Diagnostik

Die PET- und PET/CT-Diagnostik im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom ist unter anderem bei folgenden Fragestellungen wichtig:

- Dignitätsbeurteilung von Raumforderungen des Pankreas; eine Gewebegewinnung zur histologischen Aufarbeitung ist häufig nicht praktikabel aufgrund von Komorbidität,
- Differentialdiagnostik zwischen chronischer Pankreatitis mit Pseudotumor und Pankreaskarzinom
- Rezidiverkennung / Staging bei Rezidiv

- Ausschluß extrahepatischer Metastasen bei geplanter Resektion,
- Bestrahlungsplanung

PET und PET/CT weisen eine hohe Empfindlichkeit für maligne Tumoren des Pankreas auf (> 90 %, Diederichs et al., Pancreas 2000). Die Sensitivität kann durch erhöhte Blutzuckerwerte reduziert sein, die Spezifität durch aktiv entzündliche Prozesse in der Bauchspeicheldrüse. Mit einfachen Laborbestimmungen (Glukose im peripheren Blut, CRP) kann dieser Limitation Rechnung getragen werden (u. a. medikamentöse Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2).

Anders als im vorliegenden Bericht dargestellt, ist die Methodik der PET und PET/CT eine unverzichtbare Informationsquelle für eine individuell optimierte Diagnostik, Therapieplanung, -durchführung und -nachbeobachtung bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Fälschlich eingeleitete kostenintensive und nebenwirkungsbehaftete Therapien können vermieden werden (Heinrich et al., 2005).

Unsere anfangs erwähnte Kritik an der aus ex-ante-Sicht unzureichend definierten Fragestellung des Nutzenberichtes (Beschränkung auf Adenokarzinome) hat zwei wesentliche, klinisch relevante Probleme zur Folge:

1. Bei Säuglingen mit Nesidioblastose (angeborene hyperinsulinäme Hypoglykämien) besteht die Möglichkeit, mit dem dazu in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassenen Radiopharmakon F-18-Fluoro-DOPA eine Lokalisationsdiagnostik eines eventuell vorliegenden Insulinoms durchzuführen. Diese Kinder werden wegen der Letalität der Erkrankung durchaus einer Pankreatektomie im ersten Lebensjahr zugeführt, was einen Typ I-Diabetes mit entsprechenden lebenslangen Folgekosten als in Kauf zu nehmende Komplikation hat. Im Falle einer Lokalisation des Insulinoms kann eine partielle Pankreatektomie erfolgen mit der Chance auf eine normale postoperative Insulinausschüttung und daher mit geringerer Morbidität. Bei negativer Bewertung der PET-Diagnostik wäre diese PET-Diagnostik nicht mehr für gesetzlich versicherte Kinder verfügbar. In ähnlicher Weise wären auch Erwachsene mit der adulten Form der Nesidioblastose als häufigster Ursache der spontanen Hypoglykämie betroffen.
2. Bei Pankreas-Tumoren kann es sich um neuroendokrine Tumoren handeln, die nicht-invasiv gegenüber exokrinen Adenokarzinomen oder Pseudotumoren im Zusammenhang mit chronischen Pankreatitiden differenziert werden können, weil sie sich durch die Expression von Somatostatin-Rezeptoren über die PET/CT-Diagnostik anhand von Ga-68-markierten DOTA-konjugierten Peptidrezeptorliganden charakterisieren und lokalisieren lassen (z. B. mit Ga-68-DOTANOC, Ga-68-DOTATATE, Ga-68-DOTATOC). Die entsprechende Literatur wird mit Ihren Suchalgorithmen nicht erfasst. Der Betrachtung dieses Bereiches ist erforderlich wegen der Unmöglichkeit, sich aus der ex-ante-Sicht bei der Indikationsstellung der PET/CT-Untersuchung auf das Adenokarzinom zu beschränken. Die Bedeutung dieser speziellen PET/CT-Diagnostik liegt in diesem Zusammenhang gerade bei der Evaluation von Therapieoptionen, da der Somatostatin-Rezeptorstatus im Hinblick auf eine systemische nuklearmedizinische Therapie mit Betastrahlenden Somatostatin-Rezeptorliganden anhand der Somatostatin-Rezeptor-PET erfolgt.

Nachfolgend finden Sie unsere Kommentare in Ihrer präferierten Reihenfolge:

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

Die Anzahl der Studien, welche den nach Ihren Kriterien definierten patientenrelevanten Nutzen der PET und PET/CT-Diagnostik untersuchen, ist limitiert. Dennoch können weitere, bislang nicht berücksichtigte Publikationen identifiziert werden:

1. Hamidian Jahromi A, Sangster G, Zibari G, Martin B, Chu Q, Takalkar A, Shi R, Shokouh-Amiri H. Accuracy of Multi-Detector Computed Tomography, Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-CT, and CA 19-9 Levels in Detecting Recurrent Pancreatic Adenocarcinoma. JOP. 2013 Jul 11;14(4):466-8.  
(URL: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/1529/1796>)
2. Epelbaum R, Frenkel A, Haddad R, Sikorski N, Strauss LG, Israel O, Dimitrakopoulou-Strauss A. Tumor aggressiveness and patient outcome in cancer of the pancreas assessed by dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2013 Jan;54(1):12-8..
3. Baiocchi GL, Bertagna F, Gheza F, Grazioli L, Calanducci D, Giubbini R, Portolani N, Giulini SM. Searching for indicators of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: the value of <sup>18</sup>FDG-PET confirmed. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3574-80.

Diese Studien wurden nach dem von Ihnen genannten letzten Recherchedatum publiziert. Die mittlerweile anderthalb Jahre zurückliegende Recherche muss aktualisiert werden.

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

Internationale Richtlinien erkennen den Stellenwert der PET im Rahmen einer multimodalen Bildgebung (z. B. PET/CT) bereits an. In der aktuellen practice guideline des National Comprehensive Cancer Networks heisst es u. a., „...PET/CT may be considered in high-risk patients...“ (NCCN practice guideline „pancreatic adenocarcinoma, version 1.2013). Ferner wird die Möglichkeit angegeben, PET zur Strahlentherapieplanung einzusetzen, insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie zur Identifikation des vitalen Tumolvolumens.

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

#### ***Der Zeitraum der Literatur-Recherche ist inadäquat***

Die Abfragen der Studienregister- bzw. Literatur-Datenbanken erfolgten am 1. Juli 2010, also vor mehr als drei Jahren, bzw. die Suche nach Primärliteratur am 16. Februar 2012, also vor etwa anderthalb Jahren. Eine Aktualisierung kurz vor Abschluss der Nutzenbewertung ist nicht dokumentiert. In letzter Zeit wurden jedoch eine ganze Reihe wichtiger Arbeiten veröffentlicht.

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

Sie haben eine Reihe von Fragestellungen formuliert. Durch die Beschränkung der Literatur-Analyse auf einerseits Meta-Analysen und andererseits Primärliteratur, welche nicht in diesen Meta-Analysen enthalten ist, kommt es zu einer unzulässigen Begrenzung der eingeschlossenen Primärliteratur. Das liegt daran, dass die Meta-Analysen Dritter durchaus unter anderen Fragestellungen als bei Ihnen durchgeführt wurden. Durch Ihren grundsätzlichen Ausschluss von Primärliteratur, welche bereits in eingeschlossenen Meta-Analysen erfasst ist, nehmen Sie sich selbst die Möglichkeit, eine Informationssynthese anhand der Daten aus der Primärliteratur im Hinblick auf Ihre Fragestellung durchzuführen. Damit werden Sie dem Auftrag des G-BA, einen themen- und fragestellungsbezogenen Nutzenbericht zu erstellen, nicht gerecht.

#### ***Inkonsistenz der Analyse von Primärstudien und Evidenzsynthesen***

Als grundsätzliches methodisches Problem möchten wir Folgendes einwenden:

Sie akzeptieren Daten von publizierten Evidenzsynthesen, die auf Primärstudien basieren, die sowohl prospektive als auch retrospektive Patientenrekrutierung einsetzten. Das ist gut. Uns erschließt sich allerdings nicht, warum für die von Ihnen selbst durchgeführte Metaanalyse der Primärstudien keine retrospektiven, sondern ausschließlich prospektiv rekrutierende Studien akzeptiert wurden. Das ist schade, zumal wir erfreulicherweise eine deutliche Verbesserung der handwerklichen Durchführung der statistischen Auswertungen im aktuellen Vorbericht bemerkt haben, z. B. mit quantitativer Informationssynthese aus den Primärdaten der Publikationen.

Daher bitten wir um systematische Berücksichtigung retrospektiver Studien bei der systematischen Metaanalyse der Primärliteratur.

Uns ist bewusst, dass der Einschluss retrospektiver Studien ein Verzerrungspotential aufweist und daher eine aufwendigere Sichtung der Publikationen erforderlich ist als bei Beschränkung auf wenige prospektiv gewonnene Daten. Dieses handwerklich aufwendigere Vorgehen muss allerdings gewählt werden, um fachlich korrekt zu arbeiten. Insbesondere im Hinblick auf seltenere Subentitäten des zu bearbeitenden Themas ist wegen der geringen Fallzahlen der Erkenntnisgewinn anhand retrospektiv gewonnener Daten unumgänglich.

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

Gerade die Betrachtung von Evidenzsynthesen mit Zusammenfassung und Vergleich der Ergebnisse von weiteren Untersuchungsmodalitäten (z. B. Tumormarker, CT, MRT oder invasive Diagnostik) ist für die Nutzenbewertung hilfreich. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Evidenzsynthesen kategorisch ausgeschlossen werden, die ausschließlich die Alternativverfahren wie z. B. CT oder MRT analysieren, ohne dass sie gleichzeitig Daten zur PET- oder PET/CT-Diagnostik enthalten. Die verschiedenen



Verfahren müssen mit einer quantitativen Informationssynthese zusammenfassend dargestellt werden (z. B. Berechnung kumulativer Sensitivität und Spezifität aus Primärstudien-Ergebnissen). Daher bitten wir um Ergänzung der Literaturdaten zur diagnostischen Testleistung anderer Untersuchungsverfahren.

#### **Aspekt „seltene Erkrankungen“**

Die Tumorentität erfüllt die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ (Prävalenz liegt unter 2 pro 10.000, also 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:

„Für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden sollten objektive Kriterien festgelegt werden. Bei diesen Kriterien sollte man sich auf die Prävalenz des Leidens stützen, für das eine Diagnose, Vorbeugung oder Therapie benötigt wird. Eine Prävalenz von nicht mehr als fünf von zehntausend Personen wird allgemein als geeigneter Schwellenwert angesehen. Ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei über fünf von Zehntausend liegt.“

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

#### **Kriterien für akzeptable Primär-Literatur und Evidenz-Synthesen**

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

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

Wichtige Studien können bei diesem Vorgehen übersehen werden.

Da in der Vergangenheit wichtige Literatur bei der Erstellung von Nutzenberichten übersehen wurde, bitten wir in diesem Zusammenhang, die Literaturreferenzen in aktuellen Übersichtsarbeiten als Anhalt für relevante Arbeiten zu beachten.

#### **Parallele Prüfung von Vergleichstechnologien ?**

Sie akzeptieren nur Primärliteratur, die Vergleichstechnologien in derselben Studie untersucht. Durch diese Beschränkung nehmen Sie sich die Möglichkeit, den verfügbaren wissenschaftlichen Kenntnisstand, z. B. die diagnostische Testgüte der FDG-PET oder Amyloid-PET bei den beauftragten Indikationsfeldern, zusammenzustellen. Diese Informationen wird der G-BA sehr wohl bei seiner weiteren Begutachtung benötigen, z. B. um festzustellen, ob es sich um Untersuchungsverfahren mit Potential für eine Erprobung gemäß §137e SGB V handelt. Mit dem momentan geplanten Vorgehen wird diese Aussage nicht aus Ihrem Bericht abzuleiten sein.

#### **Unterscheidung nicht-invasiver und invasiver Verfahren**

Die Betrachtung diagnostischer Verfahren muss unter dem Aspekt der Invasivität der einzelnen Methoden erfolgen, hier speziell im Hinblick auf die möglichen Komplikationen der endosonographischen Biopsie und ERCP. Die PET bzw. PET/CT ist nicht-invasiv und nicht ohne gleichzeitige Berücksichtigung von Komplikationsraten bzw. Ablehnungs- und Misserfolgsquoten zu vergleichen.

**Kein direkter Nutznachweis wegen fehlender Studien zum Zusatznutzen**

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

Daher ist die Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes in einer (quantitativen) Evidenzsynthese für die weitere Beratungsarbeit des G-BA erforderlich. Das ist die Basis für die Dokumentation des Potentials der PET- und PET/CT-Diagnostik, auch im Hinblick auf „Erprobungen“ gemäß §137e SGB V.

Wir hoffen, dass wir Ihnen einige Anregungen für die umfassende Bearbeitung des wichtigen Themas geben konnten. Zusammenfassend zeigt der Vorbericht einige klinisch relevante Auslassungen. In der vorliegenden Form ist er wenig geeignet, als Grundlage einer Nutzenbewertung des G-BA und als Entscheidungsgrundlage über den Einsatz der PET- und PET/CT in der Krankenversicherung zu dienen.

Mit freundlichen Grüßen



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



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



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

**Anlagen**

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 29. Juli 2013)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. A. K. Buck

**Literaturverzeichnis**

1. Hamidian Jahromi A, Sangster G, Zibari G, Martin B, Chu Q, Takalkar A, Shi R, Shokouh-Amiri H. Accuracy of Multi-Detector Computed Tomography, Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-CT, and CA 19-9 Levels in Detecting Recurrent Pancreatic Adenocarcinoma. JOP. 2013 Jul 11;14(4):466-8.  
(URL: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/1529/1796>)
2. Epelbaum R, Frenkel A, Haddad R, Sikorski N, Strauss LG, Israel O, Dimitrakopoulou-Strauss A. Tumor aggressiveness and patient outcome in cancer of the pancreas assessed by dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2013 Jan;54(1):12-8.
3. Baiocchi GL, Bertagna F, Gheza F, Grazioli L, Calanducci D, Giubbini R, Portolani N, Giulini SM. Searching for indicators of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: the value of <sup>18</sup>F-FDG-PET confirmed. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3574-80.



### **A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten**

#### **Autoren:**

- Gress, Thomas



D G V S · Olivaer Platz 7 · 10707 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8  
D-50670 Köln

Per Email an [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de).

Berlin, 24. Juli 2013

## **Stellungnahme zu IQWiG Vorbericht D06-01E vom 24.06.2013 (V1):**

### **Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas**

#### **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

Methodisch, formal und hinsichtlich der Interpretation ist das Ergebnis des IQWiG bei der Bewertung der eingeschlossenen Studien nachvollziehbar.

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

Im Vorbericht sind einige ab 2012 publizierte Studien nicht berücksichtigt:

Epelbaum et al, J Nucl Med 2013; 54:12- 18

Kato et al. Chn Nucl Med 2013;38: 4 17-421

Kim el al, Pancreas 2012;41 : 897-903

Kittaka el al, World J Surg 2013, 37:169-178

Nagamachi et al, Ann Nucl Med 2013, DOI10.1007/s12149-013-0719-3

Saito el al, Clin. Gastroenterol.Hepatol. 2013; 11:181-186

Javery et al, Clin Imaging. 2013; 37:295-301 (PDF nicht verfügbar)

Diese Studien sind aber den im Bericht berücksichtigten Studien methodisch und hinsichtlich der Fallzahl nicht überlegen, so dass eine Änderung der Schlussfolgerungen nicht zu erwarten ist.

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

Der Vorbericht geht eingehend auf die Empfehlungen der Deutschen S3 Leitlinie Pankreaskarzinom von 2007 (Adler et al. Z Gastroenteral. 2007 Jun;

#### DER VORSTAND

Olivaer Platz 7  
10707 Berlin  
Tel. 030 / 31 98 31 5000  
Fax 030 / 31 98 31 5009  
[info@dgvs.de](mailto:info@dgvs.de)  
[www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)

#### VORSTAND

Prof. Dr. med. M. M. Lerch  
Präsident

Prof. Dr. med. P. Layer  
Kongresspräsident 2012 /  
Schatzmeister

Prof. Dr. med. A. Dignafß  
Fort- und Weiterbildung

Prof. Dr. med. P. Galle  
Öffentlichkeitsarbeit

Prof. Dr. med. J. Hochberger  
Vors. Sektion Endoskopie 2012

Prof. Dr. med. T. Wehrmann  
Sekretär Sektion Endoskopie

Prof. Dr. med. S. Zeuzem  
Leitlinien

45 (6):487~523.) ein, die für PET und PET CT keine Rolle in Primärdiagnostik, Staging und Rezidivdiagnostik in der klinischen Routine sehen. Der Vorbericht weist mehrfach auf mögliche Änderungen durch das gerade erfolgte, aber noch nicht publizierte Update der S3-Leitlinie hin. Hier sind jedoch keine Änderungen zu erwarten, da nur die Themenkomplexe 3 (chirurgische Therapie), 4 (adjuvante und neoadjuvante Therapie) und 5 (palliative Therapie) überarbeitet wurden.

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

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

Teilziel 1: Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT

Teilziel 2: Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

##### Teilziel 1:

Der Bericht kommt zum Schluss, dass „der patientenrelevante (Zusatz-) Nutzen der PET oder PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann“.

##### Teilziel 2:

Bei der Bewertung der diagnostischen Güte kommt der Bericht zum Schluss, dass „bei der Indikation Primärdiagnose ein statistisch signifikanter Unterschied der alleinigen PET bzw. der PET oder PET/CT“ gegenüber der alleinigen CT vorliegt. Die publizierten Daten sind aber methodisch problematisch, so dass eine vorbehaltlose Übertragung auf die klinische Routine nicht abgeleitet werden kann.

Auch bezüglich der Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnose zum Vergleich der PET mit konventionellen Verfahren und auch zu einem direkten Vergleich der PET vs. PET/CT wird die Datenlage als unzureichend betrachtet.

Daten von 5 Studien zu PET -basierten Prognosefaktoren wurden als explorativ angesehen.

##### Fazit

Insgesamt lautet das Fazit des Berichts, dass in .allen Indikationsbereichen weitere prospektive vergleichende Studien mit definierten Kollektiven und Strategien zum Einsatz der PET oder PET/CT erforderlich sind, bevor eine Übertragung in die klinische Routine empfohlen werden kann.

Diesem Fazit kann ich mich vorbehaltlos anschließen.

Für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und  
Stoffwechselerkrankungen:

Prof. Dr. med. Thomas Gress  
Marburg