

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen

Vom 18. Oktober 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	2
2.3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit.....	5
2.4	Gesamtbewertung	6
2.5	Qualitätssicherung	6
2.6	Würdigung der Stellungnahmen	6
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf	6
5.	Fazit	7

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Im Oktober 2010 hatte der G-BA zur PET; PET/CT in der Diagnostik maligner Lymphome eine Reihe von Beschlüssen gefasst. Für einen Anwendungsbereich erfolgte ein Belassen in der Versorgung bzw. ein Einschluss, für eine weitere die Aussetzung und u. a. für das initiale Staging bei Hodgkin-Lymphomen ein Ausschluss bzw. eine Nichtaufnahme.¹ Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hatte diesen Beschluss nicht beanstandet, aber mit der Auflage verbunden, zu prüfen, ob statt eines Ausschlusses der PET; PET/CT zum initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen eine Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Betracht kommen könne.

Auf dieser Grundlage wurde Einvernehmen darüber erzielt, die Beratungen über eine Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung der PET; PET/CT aufzunehmen. In der Folge beschloss der G-BA am 21. Januar 2016 Beratungen zu einer konkreten Erprobungs-Richtlinie aufzunehmen.² Mit dieser sollte eine klinische Studie zur Beantwortung der Frage konzipiert werden, ob die Knochenmarkbeteiligung bei malignen Lymphomen im initialen Staging durch PET/CT sicher beurteilt werden kann und evtl. andere invasivere Verfahren durch die PET/CT vermieden werden können.

Nach Durchführung des Einschätzungsverfahrens und einer Anhörung von Sachverständigen wurde der Weg dieser ursprünglich geplanten Primärstudie verlassen. Stattdessen wurde ein Studienkonzept erarbeitet, bei dem bereits in wissenschaftlichen Studien durchgeführte PET-Untersuchungen erneut unter bestimmten Fragestellungen ausgewertet werden sollten. In der Folge beschloss der G-BA am 18. Mai 2017 die Beratungen für eine Erprobungs-Richtlinie einzustellen² und die benötigte Evidenz für den Einsatz der PET/CT bei den Hodgkin-Lymphomen im Wege eines vom ihm finanzierten Sachverständigengutachtens zur spezifischen und erneuten Auswertung von bereits im Rahmen anderer Studien durchgeführten PET/CT-Untersuchungen zu generieren.

Das Sachverständigengutachten zum „Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Hodgkin-Lymphom“, das dem G-BA am 15. Februar 2018 übermittelt wurde, ist eine wesentliche Grundlage der gegenständlichen Entscheidung.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Hodgkin-Lymphome verlaufen unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten oder Jahren tödlich. Mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapieoptionen weist die Erkrankung dagegen hohe Heilungsraten und gute langfristige Therapieergebnisse auf. Eine Voraussetzung für den Erfolg der Therapie ist eine exakte Stadieneinteilung im Rahmen des initialen Stagings, um eine stadiengerechte Therapie einleiten zu können. Die Feststellung

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1218/>

² <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2480/>

eines Knochenmarkbefalls kann dabei zu einem intensiveren Chemotherapie-Regime führen. Zur Detektion eines Knochenmarkbefalls stellt die Knochenmarkbiopsie gegenwärtig den diagnostischen Standard dar. Diese ist jedoch invasiv und entsprechend belastend und mit Unsicherheiten behaftet, da die Punktion ungezielt erfolgt und im Rahmen der Punktion nicht betroffenes Gewebe punktiert werden kann („sampling error“), sodass die Gefahr besteht einen Knochenmarkbefall zu übersehen.

Aufgrund der heute erreichbaren hohen Heilungsraten wird zunehmend versucht die Therapie durch Deeskalation zu verbessern. Hierbei wird auch auf die PET; PET/CT zurückgegriffen. So sollen langfristige therapiebedingte Nebenwirkungen der Therapie vermieden werden, ohne die erreichbaren Heilungsraten zu reduzieren.

Zur Bedeutung der PET für die Erkennung von Knochenmarkbefall bei Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen hatte ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2009 nur eine Metaanalyse identifizieren können (Pakos 2005³), die lediglich eine mäßige Sensitivität von 54 % für die PET zeigte. In einer weiteren, im Verlauf von der Fachberatung Medizin am 20.05.2015 durchgeführten Recherche konnten fünf weitere systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema identifiziert werden. Die diagnostische Güte der PET/CT lag dabei deutlich höher als in der vom IQWiG eingeschlossenen Metaanalyse (gepoolte Sensitivität 89 % bis 97 %). Eine mögliche Ursache dieses Unterschiedes ist, dass in den in Pakos 2005 eingeschlossenen Studien auch inzwischen veraltete alleinige PET-Geräte statt integrierter PET/CT Geräte zum Einsatz kamen. In den Übersichtsarbeiten von Cheng 2013⁴ und Adams 2014⁵ wurden im Rahmen einer Metaanalyse zur o. g. Frage 6 bzw. 9 Studien ausgewertet. Hierbei zeigt sich eine hohe Sensitivität des PET; PET/CT. Eine unauffällige Knochenmarkbiopsie könne nach Aussage der Autoren die Mitbeteiligung des Knochenmarks nicht ausschließen. Die Autoren dieser Übersichtsarbeiten empfehlen daher den Einsatz der PET/CT, weisen allerdings auch darauf hin, dass die Ergebnisse aufgrund methodischer Limitationen der Primärstudien – wie etwa fehlende Verblindung bei der Erfassung des Referenzstandards – mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Eine weitere Update-Recherche der Fachberatung der Medizin vom 26.04.2018 ergab keine relevanten neuen Studien, die in die Bewertung einbezogen werden konnten.

Hinsichtlich der PET; PET/CT sprechen sich die Autorinnen und Autoren in der 2. Version der S3-Leitlinie zu Hodgkin-Lymphomen (Empfehlung 3.14. PET/CT – Staging; Empfehlungsgrad A) dafür aus, dass ein PET/CT im Rahmen des Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden soll⁶. Dabei beziehen sie sich neben einer Verbesserung des Stagings durch häufiger detektierte extranodale Befälle insbesondere auf den Stellenwert der PET/CT bei der Detektion von Knochenmarkbefällen im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie und der CT-Diagnostik. Ähnliche Überlegungen hatten 2014 dazu geführt, dass die PET/CT gemäß der Lugano-Klassifikation als international anerkannter Standard für die initiale Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik bei FDG-aviden Lymphomen empfohlen wurde⁷. Dabei wird auch

³ Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2005; 46(6): 958-963.

⁴ Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. Nucl Med Commun 2013; 34 (1): 25-31.

⁵ Adams HJ, Kwee TC, de KB, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooij AS, Nievelstein RA. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol 2014; 25 (5): 921-7.

⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Langversion 2.0 – Juni 2018, [Zugriff: 20.08.2018] (AWMF-Registernummer: 018/029) URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>

⁷ Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32(27):3059-68.

darauf verwiesen, dass routinemäßig keine Knochenmarkbiopsie erforderlich ist, wenn bei der Patientin oder dem Patienten ein PET/CT durchgeführt worden ist.

Das durch den G-BA in Auftrag gegebene Sachverständigengutachten vom 31.01.2018 (von den Autoren publiziert am 13.07.2018⁸) basiert auf einer Auswertung von 832 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bis zum 31.12.2015 in die HD16-, HD17- oder HD18-Studie der German Hodgkin Study Group (GHSg) eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels ¹⁸F-Fluorodesoxyglukose-(FDG)-PET/CT vorlag. Bei den drei Studien handelt es sich um multizentrisch durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien, in denen sowohl frühe (HD16) als auch intermediäre (HD17) und fortgeschrittene (HD18) Stadien der Hodgkin-Lymphome untersucht worden waren. Die durchgeführten initialen Untersuchungen des FDG-PET/CT wurden für das Sachverständigengutachten mit denen der Knochenmarkbiopsie (BMB) verglichen, die in der Auswertung in Form der Vierfeldertafel aufgrund ihres etablierten Stellenwerts in der Versorgung als Vergleichsintervention fungierte. Sowohl die FDG-PET/CT als auch die BMB wurden für die Auswertung retrospektiv durch Experten der GHSg begutachtet.

Dabei zeigte sich in der FDG-PET/CT bei 129 Patientinnen und Patienten ein Knochenmarkbefall, während dieser durch die BMB nur bei 20 Patientinnen und Patienten festgestellt werden konnte. In einem Fall zeigte sich keine Knochenmarkbeteiligung in der FDG-PET/CT, die aber in der BMB nachweisbar war (falsch-negativer Befund).

	BMB negativ	BMB positiv	Summe
FDG-PET/CT negativ	702	1	703
FDG-PET/CT positiv	110	19	129
Summe	812	20	832

Tabelle 1: Vierfeldertafel zum Vergleich des Knochenmarkbefalls mittels FDG-PET/CT und BMB⁹.

Entsprechend der Vierfeldertafel ergaben sich als Parameter der diagnostischen Güte ein negativ prädiktiver Wert von 99,9% [95%-Konfidenzintervall 99,2–100,0%], ein positiv prädiktiver Wert von 14,7% [9,1–22,0%], eine Sensitivität von 95,0% [75,1–99,9%] und eine Spezifität von 86,5% [83,9–88,7%].

Die Autorinnen und Autoren verglichen die hinsichtlich FDG-PET/CT und BMB diskordanten Befunde mit Ergebnissen aus Folgeuntersuchungen und schlussfolgern, „dass in allen 110 ‚falsch-positiven‘ Fällen tatsächlich ein Knochenmarkbefall vorlag, der durch die unzureichende Sensitivität der Beckenkamm-Biopsie hinsichtlich fokaler Befälle im Achsenskelett mit der Standardmethode übersehen wurde“. Hinsichtlich des falsch-negativen Befunds geben sie an, dass bei diesem Patienten oder dieser Patientin in keiner Folgeuntersuchung eine Knochenmarkbeteiligung nachgewiesen werden konnte.

Die Autorinnen und Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine initiale FDG-PET/CT im Vergleich zur BMB eine große Anzahl zusätzlicher Knochenmarkinfiltrationen identifiziert. Nach ihrer Einschätzung handelt es sich dabei aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Güte der BMB um nicht zweifelsfrei, aber zumindest als verdächtig für einen Knochenmarkbefall zu bewertende Fälle. Ein fälschliches Upstaging könnte zwar zu einer Intensivierung der Therapie und damit potenziell zu einer Übertherapie führen. Die bestehenden Restunsicherheiten in Bezug auf die ‚falsch-positiven‘ Befunde werden allerdings

⁸ Voltin C-A, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, Oertl J, Klaeser B, Moccia A, Drzezga A, Engert A, Borchmann P, Dietlein M, Kobe C. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Annals of Oncology*, mdy250, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy250>, Published: 13 July 2018

⁹ Siehe Zusammenfassende Dokumentation, Kapitel A-3.3: Sachverständigengutachten der German Hodgkin Study Group

dadurch relativiert, dass ein Upstaging überhaupt nur bei wenigen Patientinnen und Patienten der Studienpopulation aufgetreten war, da bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten mit einem positiven FDG-PET/CT unabhängig von einem potenziellen Knochenmarkbefall ein fortgeschrittenes Stadium (\geq IIIA) vorlag und damit schon das intensive Therapieregime indiziert war. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass auf eine BMB bei Patientinnen und Patienten mit Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung in der FDG-PET/CT in fortgeschrittenen Stadien verzichtet werden könne, während bei Patientinnen und Patienten mit einem positiven FDG-PET/CT in frühen oder intermediären Stadien eine BMB zur histologischen Sicherung anzustreben sei.

Das vom G-BA in Auftrag gegebene Sachverständigengutachten stützt die in den letzten Jahren veröffentlichten wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Aussagen der nationalen und internationalen Leitlinien zum Stellenwert der PET; PET/CT in der Initialdiagnostik des Hodgkin-Lymphoms. Die Diagnostik mittels PET; PET/CT ermöglicht die Detektion eines Knochenmarkbefalls mit hoher Sensitivität und Spezifität. Die im Vergleich zur BMB höhere Sensitivität einer Knochenmarkbeteiligung ist zudem für die Patientin oder den Patienten relevant, da der Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung die Prognose und das therapeutische Vorgehen bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen beeinflusst.

Durch die PET; PET/CT kann in der Mehrzahl der Fälle auf eine für die Patientin oder den Patienten belastende invasivere Untersuchung verzichtet werden. Dennoch kann in Zweifelsfällen eine histologische Sicherung sinnvoll sein, wobei die Ergebnisse der PET; PET/CT dann eine gezieltere BMB ermöglichen.

Da im Sachverständigengutachten Daten von drei Studien der GHSG analysiert wurden, in denen Patientinnen und Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung untersucht wurden, deckt die Datenlage sowohl frühe, als auch intermediäre und fortgeschrittene Stadien der Erkrankung ab. In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit gegeben ist.

2.3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

Die Anwendung der PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen kann ambulant erfolgen.

2.4 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.2) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.3) zusammen. Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist. Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass für die PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen die nach §135 Absatz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.

2.5 Qualitätssicherung

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT hängt nicht zuletzt von der Qualifikation der Leistungserbringer sowie der Einbettung in ein komplettes und entsprechend den therapeutischen Konsequenzen ausgerichtetes Behandlungskonzept ab. Entscheidend für die Erzielung eines möglichst hohen patientenrelevanten Nutzens durch die PET; PET/CT ist daher eine ausreichende Gerätequalität, eine entsprechende Qualifikation der Leistungserbringer bei Durchführung und Auswertung der Befunde sowie eine gute Kooperation mit allen an den Therapieentscheidungen bzw. der Therapie beteiligten Leistungserbringern. Die bereits in der Richtlinie zu verschiedenen Indikationen, für die die PET eingesetzt werden kann, verankerten Empfehlungen zur Qualitätssicherung spiegeln dies wider.

Wie bereits für die zuvor für die Durchführung einer PET; PET/CT durch den G-BA aufgenommene Indikation der fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphome (Interim-Staging) müssen auch für die Indikation der Hodgkin-Lymphome (Initiales Staging) die Indikationsstellung, die Befundbesprechungen und die Nachbesprechungen zur PET; PET/CT in einem interdisziplinären Team erfolgen, um eine möglichst hohe Qualität des Versorgungsprozesses sicherzustellen. Dieses besteht aus einem Nuklearmediziner, dem onkologisch verantwortlichen Arzt oder dem Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie. In die Entscheidungen sollen Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden, sofern deren Expertise für die Entscheidungsfindung erforderlich ist.

2.6 Würdigung der Stellungnahmen

Die Stellungnehmenden stimmen dem vorgelegten Beschlusssentwurf zu, sodass sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlusssentwurf ergibt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.01.2006		Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nach § 135 Absatz 1 SGB V auf Überprüfung der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.03.2006	G-BA	Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. bei malignen Lymphomen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
15.08.2006	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT u. a. bei malignen Lymphomen gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 Verfo
31.03.2009		Eingang des IQWiG-Abschlussberichts beim G-BA zur PET; PET/CT bei malignen Lymphomen
21.01.2016	G-BA	Beschluss zur Aufnahme von Beratungen zu einer Erp-RL zur PET/CT bei malignen Lymphomen
18.05.2017	G-BA	Einstellen der Beratungen zu einer Erp-RL aufgrund fehlender Kostentragung
17.08.2017	G-BA	Beauftragung eines Sachverständigengutachtens zur PET/CT zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen
14.06.2018	UA MB	Einleitung Stellungnahmeverfahren
27.09.2018	UA MB	Auswertung und Würdigung aller vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
18.10.2018	G-BA	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen
19.12.2018		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
11.01.2019		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
12.01.2019		Inkrafttreten

5. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL aufgenommen.

Berlin, den 18. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken