

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin- Lymphomen**

Vom 19. Dezember 2019

### **Inhalt**

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

## 1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

## 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 zwei weitere die Aussetzung und u. a. für das initiale Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ein Ausschluss bzw. eine Nichtaufnahme.<sup>1</sup> 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 Non-Hodgkin-Lymphomen eine Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 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.<sup>2</sup> 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 prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführte PET-Untersuchungen erneut unter bestimmten Fragestellungen im Sinne einer diagnostischen Studie ausgewertet werden sollten. In der Folge beschloss der G-BA am 18. Mai 2017 die Beratungen für eine Erprobungs-Richtlinie einzustellen<sup>2</sup> und die benötigte Evidenz für den Einsatz der PET/CT bei den Non-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 bei Non-Hodgkin-Lymphomen“, das dem G-BA am 24. Mai 2019 übermittelt wurde, ist eine wesentliche Grundlage der gegenständlichen Entscheidung.

---

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1217/>

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

## 2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) stellen einen Sammelbegriff für eine Gruppe von malignen Lymphomen dar, die nicht die Diagnosekriterien des Hodgkin Lymphoms erfüllen. Eine Voraussetzung für die Beurteilung des Therapieerfolgs ist eine exakte Stadieneinteilung im Rahmen des initialen Stagings. Auch ermöglicht der sichere Ausschluss eines Knochenmarkbefalls in bestimmten Konstellationen eine Verminderung der Anzahl der erforderlichen Chemotherapiezyklen unter Beibehaltung der Therapiewirksamkeit.

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.

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 2005<sup>3</sup>), die lediglich eine mäßige Sensitivität von 54 % für die PET zeigte. In einer weiteren, im Verlauf von der Fachberatung Medizin am 20. Mai 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 der Übersichtsarbeit von Adams 2013 (für Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome)<sup>4</sup> wurden zur o. g. Frage sieben 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 Übersichtsarbeit 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. Die Studie von Alzahrani et al. 2016<sup>5</sup> bezog eine größere Zahl von Patientinnen und Patienten ein, basiert jedoch auf einer nachträglichen Auswertung von nicht im Studiensetting erhobenen Daten.

Überlegungen hinsichtlich einer Verbesserung des Stagings durch häufiger detektierte extranodale Befälle durch das PET/CT 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 wurde<sup>6</sup>. Dabei wird auch 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 24. Mai 2019 basiert auf einer Auswertung von 930 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die in die

---

<sup>3</sup> Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis 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.

<sup>4</sup> Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(3):565-574.

<sup>5</sup> Alzahrani M, El-Galaly TC et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016; 27(6):1095-1099.

<sup>6</sup> Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF 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):3059-3068.

bereits abgeschlossene und publizierte PETAL-Studie<sup>7</sup> oder in die noch laufende OPTIMAL>60-Studie eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels Knochenmarkbiopsie (BMB) und <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-(FDG)-PET/CT vorlag. Bei den zwei Studien handelt es sich um multizentrisch durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die nach pathologischer Referenzbegutachtung kein aggressives B-Zell-Lymphom hatten. Um die Vergleichbarkeit der Patientenkohorten beider Studien zu gewährleisten, wurden Patientinnen und Patienten mit der referenzpathologisch gesicherten Diagnose eines diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms, eines primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) oder eines Follikulären Lymphoms Grad 3b (FL3b) eingeschlossen. Die durchgeführten initialen Untersuchungen des FDG-PET/CT wurden für das Sachverständigengutachten mit denen der Knochenmarkbiopsie 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 ein Expertenpanel der jeweiligen Studiengruppen begutachtet.

Dabei zeigte sich in der FDG-PET/CT bei 185 Patientinnen und Patienten ein Knochenmarkbefall, während dieser durch die BMB nur bei 85 Patientinnen und Patienten festgestellt werden konnte. In 36 Fällen zeigte sich keine Knochenmarkbeteiligung in der FDG-PET/CT, die aber in der BMB nachweisbar war (falsch-negativer Befund).

	PETAL (n=427)		OPTIMAL>60 (n=503)		Gesamt (n=930)	
	FDG-PET/CT					
KM-Biopsie	Negatives Ergebnis (n=339)	Positives Ergebnis (n=88)	Negatives Ergebnis (n=406)	Positives Ergebnis (n=97)	Negatives Ergebnis (n=745)	Positives Ergebnis (n=185)
Negatives Ergebnis	329 (77%)	62 (15%)	380 (76%)	74 (15%)	709 (76%)	136 (15%)
Positives Ergebnis	10 (2%)	26 (6%)	26 (5%)	23 (5%)	36 (4%)	49 (5%)

Tabelle 1: Ergebnisse des Vergleich des Knochenmarkbefalls mittels FDG-PET/CT und BMB<sup>8</sup>.

Die Autorinnen und Autoren verglichen die hinsichtlich FDG-PET/CT und BMB diskordanten Befunde mit Ergebnissen aus Folgeuntersuchungen oder anderen bildgebenden Verfahren. Dies war jedoch nur für die Patientinnen und Patienten der OPTIMAL>60-Studie möglich, da für die PETAL-Studie bedingt durch das Studiendesign keine weiteren bildgebenden Verfahren und keine FDG-PET/CT Folgeuntersuchungen vorlagen. Hinsichtlich der 74 vermeintlich ‚falsch-positiven‘ Fälle schlussfolgern sie, dass „bei allen vermeintlich „falsch-positiven“ Fällen ein tatsächlicher Knochenmarkbefall vorlag, der auf Grund der unzureichenden Sensitivität der KM-Biopsie hinsichtlich fokaler Befälle mit der bisherigen Standardmethode nicht erfasst wurde.“

<sup>7</sup> Duehrsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2018; 36(20): 2024-2034.

<sup>8</sup> Siehe Zusammenfassende Dokumentation, Kapitel A-3.3: Sachverständigengutachten (Tabelle 4).

„Mittels FDG/PET-CT und den Folgeuntersuchungen konnten 185 von 221 als positiv gewerteten Knochenmarkbefälle identifiziert werden, somit ergab sich für die FDG/PET-CT eine Sensitivität von 84% [95%-Konfidenzintervall 78%–88%]. 709 der 745 negativen Fälle wurden mittels FDG/PET-CT als negativ gewertet, damit ergab sich ein NPV von 95% [93%-97%], alle 185 positiven Befälle wurden auch bei der entblindeten Zusammenschau aller Befunde als positiver Knochenmarkbefall gewertet, damit lag der PPV bei 100% [98%–100%]. Von den 709 negativen Befunden wurden 709 als solche erkannt, damit lag die Spezifität bei 100% [99%–100%].“

Die Autorinnen und Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass „eine Knochenmarkbiopsie nur noch bei der Minorität von Patienten durchgeführt werden sollte, bei der sich aus dem Nachweis eines Knochenmarkbefalls eine therapeutische Konsequenz ergibt. Nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand betrifft dies nur solche Patienten, die aufgrund von einem limitierten Stadium und fehlenden weiteren Risikofaktoren gemäß dem IPI (Alter > 60 Jahre, schlechter Allgemeinzustand ECOG >1, Laktatdehydrogenase > oberer Normwert) eine so gute Prognose haben, dass die Chemotherapie reduziert werden kann.“ Im Rahmen einer ergänzenden Anfrage teilte die Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome mit, dass die beschriebene Konstellation, d. h. einen IPI = 0 und einen maximalen Tumordurchmesser < 7,5 cm, auf 11,2% der Patientinnen und Patienten der PETAL-Studie zutraf. Die Autoren schlussfolgern weiter, dass „bei allen anderen, d.h. der Mehrzahl der Patienten, eine Reduktion der Chemotherapie die Prognose verschlechtern würde, sodass sich aus der Diagnostik des Knochenmarks keine therapeutische Konsequenz ergibt.“

Das vom G-BA in Auftrag gegebene Sachverständigengutachten stützt die in den letzten Jahren veröffentlichten wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Aussagen internationaler Leitlinien zum Stellenwert der PET; PET/CT in der Initialdiagnostik von Non-Hodgkin-Lymphomen. 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 Non-Hodgkin-Lymphomen beeinflussen kann.

Wichtige Teilgruppen der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome wurden in den zugrundeliegenden Studien untersucht, sodass es der G-BA für vertretbar hält, auf den vorliegenden Ergebnissen einen Beschluss für die Gesamtgruppe der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome zu treffen. Indolente Non-Hodgkin-Lymphome sind von dem Beschluss dagegen nicht umfasst.

Durch die PET; PET/CT kann in der Mehrzahl der Fälle auf eine für die Patientin oder den Patienten belastende invasivere Untersuchung verzichtet werden.

In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Non-Hodgkin-Lymphomen hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit gegeben ist.

### **2.3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET; 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; PET/CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

Für die Durchführung der PET; PET/CT allein bedarf es keiner stationären Krankenhausbehandlung. Eine stationäre Krankenhausbehandlung kann jedoch aufgrund anderer Umstände notwendig sein. In diesen Fällen kann auch eine Durchführung der PET; PET/CT im Krankenhaus notwendig sein.

## 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 aggressiven Non-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 die PET; PET/CT zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c SGB V erforderlich ist.

## 2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Die Stellungnehmenden stimmen dem vorgelegten Beschlussentwurf zu, sodass sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf 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
14.03.2003		Antrag des Verbands der Angestellten-Krankenkassen e.V. (vdak) nach § 137c Absatz 1 SGB V für die PET; PET/CT bei malignen Lymphomen im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen
26.03.2003	Ausschuss Krankenhau s	Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. bei malignen Lymphomen gemäß § 137c 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
21.10.2010	G-BA	Beschluss zur Aussetzung bzw. Aufnahme in die Versorgung für einige Anwendungsbereiche der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen; PET; PET/CT zum initialen Staging aggressiven bei Non-Hodgkin-Lymphomen bleibt ausgeschlossen
21.01.2016	G-BA	Beschluss zur Aufnahme von Beratungen zu einer Erp-RL zur PET/CT bei malignen Lymphomen

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.05.2017	G-BA	Einstellen der Beratungen zu einer Erp-RL aufgrund fehlender Kostentragung
21.09.2017	G-BA	Beauftragung eines Sachverständigengutachtens zur Bewertung der PET/CT beim Initialstaging von Non-Hodgkin-Lymphomen
12.09.2019	UA MB	Einleitung Stellungnahmeverfahren
14.11.2019	UA MB	Auswertung und Würdigung aller vorliegenden Stellungnahmen und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
19.12.2019	G-BA	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) zur PET; PET/CT zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen
19.02.2020		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
20.03.2020		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
21.03.2020		Inkrafttreten

## 5. Fazit

Die PET; PET/CT zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c SGB V) erforderlich.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken