

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beratungsverfahren gemäß §§ 137c und 135 SGB V zum
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhaus-
behandlung (KHMe-RL) und eine Änderung der Richtlinie
Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):

**Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum initialen
Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen**

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

Abschlussbericht	1
A Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1 Tragende Gründe und Beschluss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V	1
A-1.1 Rechtsgrundlagen gemäß § 137c Abs. 1 SGB V	1
A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung	1
A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen.....	5
A-1.4 Bürokratiekostenermittlung	5
A-1.5 Verfahrensablauf.....	5
A-1.6 Fazit	6
A-1.7 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen	7
A-1.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	8
A-2 Tragende Gründe und Beschluss gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V	9
A-2.1 Rechtsgrundlagen gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V	9
A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung	9
A-2.3 Würdigung der Stellungnahmen.....	13
A-2.4 Bürokratiekostenermittlung	13
A-2.5 Verfahrensablauf.....	13
A-2.6 Fazit	14
A-2.7 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET)/ Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.....	15
A-2.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	15
A-3 Anhang.....	16
A-3.1 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT gemäß § 137c SGB V (u. a. PET/CT bei malignen Lymphomen).....	16
A-3.2 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT gemäß § 135 SGB V (u. a. PET/CT bei malignen Lymphomen).....	20
A-3.3 Sachverständigengutachten zum Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Initialstaging von Non-Hodgkin- Lymphomen, insbesondere zum Nachweis eines Knochenmarkbefalls	23
B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA.....	44
B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	44

B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	44
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	44
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	45
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	45
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechnigte Organisationen/Institutionen, die unaufgefordert Unterlagen eingereicht haben	46
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
B-5.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung	47
B-5.1.1	Beschlussentwurf	47
B-5.1.2	Tragende Gründe	48
B-5.1.3	Fließtext Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung	54
B-5.2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung	56
B-5.2.1	Beschlussentwurf	56
B-5.2.2	Tragende Gründe	57
B-5.2.3	Fließtext Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung	64
B-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	67
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	67
B-6.2	Auswertung der Positionierungen von Institutionen / Organisationen, die nicht im Kapitel B-4.1 aufgeführt sind	68
B-7	Anhang: Schriftliche Stellungnahmen gesamt	69
B-8	Mündliche Stellungnahmen	81
B-9	Würdigung der Stellungnahmen.....	81
B-9.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung	81
B-9.2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung	81
C	Gesamtbewertung	82
C-1.1	Krankenhausbehandlung	82
C-1.2	Vertragsärztliche Versorgung	82

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe und Beschluss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V

A-1.1 Rechtsgrundlagen gemäß § 137c Abs. 1 SGB V

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.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 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.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 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.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 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 einzustellen² 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.

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

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

A-1.2.2 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 2005³), 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)⁴ 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. 2016⁵ 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 wurde⁶. 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

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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-Studie⁷ oder in die noch laufende OPTIMAL>60-Studie eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels Knochenmarkbiopsie (BMB) und 18F-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 BMB⁸.

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

⁷ 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.

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

KM-Biopsie hinsichtlich fokaler Befälle mit der bisherigen Standardmethode nicht erfasst wurde.“

„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.

A-1.2.3 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.

A-1.2.4 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.

A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen

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

A-1.4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-1.5 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
18.05.2017	G-BA	Einstellen der Beratungen zu einer Erp-RL aufgrund fehlender Kostentragung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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 vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (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

A-1.6 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.

A-1.7 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Veröffentlicht im BAnz am 20. März 2020, AT 20.03.2020 B5

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am XX. Monat 2019 (BAnz AT XX.XX.2019 BX), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 (Ausgeschlossene Methoden) Nummer 4.3 wird nach den Wörtern „Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der Anwendung“ folgender neuer erster Spiegelstrich eingefügt:

„- zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“

II. In Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird in Nummer 3 folgende Nummer 3.11 angefügt:

„3.11 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-1.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

19/02/2020 14:35 EMPFANGEN 19/02/2020 14:37 +4930275838105 GEM. BUNDESAUSSCHUSS
030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/01



**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 19. Februar 2020
AZ 213 – 21432 – 33
213 – 21432 – 34

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 19. Dezember 2019

hier: 1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

- Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

2. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

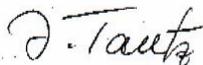
- Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o. a. Beschlüsse vom 19. Dezember 2019 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag


Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

A-2 Tragende Gründe und Beschluss gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

A-2.1 Rechtsgrundlagen gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

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.

A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.2.1 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.⁹ 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.¹⁰ 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 einzustellen² 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.

A-2.2.2 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.

⁹ <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1218/>

¹⁰ <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2480/>

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 2005¹¹), 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)¹² 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. 2016¹³ 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 wurde¹⁴. 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 bereits abgeschlossene und publizierte PETAL-Studie¹⁵ oder in die noch laufende OPTIMAL>60-Studie eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels Knochenmarkbiopsie (BMB) und ¹⁸F-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,

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

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 BMB¹⁶.

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.“

„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

¹⁶ Siehe Zusammenfassende Dokumentation, Kapitel A-3.3: Sachverständigengutachten (Tabelle 4).

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.

A-2.2.3 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.

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

A-2.2.4 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 für die PET; PET/CT zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-

Lymphomen die nach §135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.

A-2.2.5 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) und Hodgkin-Lymphome (Initiales Staging) müssen auch für die Indikation der aggressiven Non-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. Daher wird auf die hierzu bereits bestehenden Regelungen in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung verwiesen.

A-2.3 Würdigung der Stellungnahmen

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

A-2.4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-2.5 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
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
21.10.2010	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 vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen
19.12.2019	G-BA	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (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

A-2.6 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 aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL aufgenommen.

A-2.7 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET)/ Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Veröffentlicht im BAnz am 20. März 2020, AT 20.03.2020 B5

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 19. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am XX. Monat 2019 (BAnz AT XX.XX.2019 BX), wie folgt zu ändern:

I. Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) Nummer 14 (Positronenemissionstomographie) wird wie folgt geändert:

1. In § 1 wird folgende Nummer 12 angefügt:

„12. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“

2. In § 7 wird in der Überschrift die Angabe „bei der Indikation gemäß § 1 Nummern 9 und 11“ ersetzt durch die Angabe „bei den Indikationen gemäß § 1 Nummern 9, 11 und 12“.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

Siehe Kapitel A-1.8

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT gemäß § 137c SGB V (u. a. PET/CT bei malignen Lymphomen)



Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V.



AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e. V.

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

An den
Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“
Herrn Herwig Schirmer
Geschäftsstelle "Ausschuss Krankenhaus"
ArGe Koordinierungsausschuss e.V.
Postfach 1763
53707 Siegburg

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: 0 22 41 / 108 - 0
Telefax: 0 22 41 / 108 - 248
Internet: www.vdak-aev.de

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Kraft Schmidt
Durchwahl: 374, Fax: 248
Kraft.Schmidt@vdak-aev.de

Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss				
Eingang am:				
14. März 2003				
Bereich				
Arge	KoA	BuA/K	BuZÄ/K	A-Kr

14. März 2003

Antrag zur Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Schirmer,

auf Grund der Bitte des Arbeitsausschusses Methodenbewertung in seiner Sitzung vom 13.03.2003, den Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen zur Positronen-Emissions-Tomographie vom 02.01.2003 zu präzisieren, übersenden wir Ihnen hiermit die geänderte Fassung des Antrages.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Kraft Schmidt

Anlage

16



VdAK / AEV • 53719 Siegburg

An den
Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“
Herrn Herwig Schirmer
Geschäftsstelle "Ausschuss Krankenhaus"
ArGe Koordinierungsausschuss e.V.
Postfach 1763
53707 Siegburg

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: 0 22 41 / 108 - 0
Telefax: 0 22 41 / 108 - 248
Internet: www.vdak-aev.de

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Kraft Schmidt
Durchwahl: 374, Fax: 248
Kraft.Schmidt@vdak-aev.de

14. März 2003

Antrag zur Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Schirmer,

dieses Schreiben ergeht zugleich im Namen
des AOK-Bundesverbandes,
des Bundesverbandes der Betriebskrankenkassen,
des IKK- Bundesverbandes,
der Bundesknappschaft,
des Bundesverbandes der landwirtschaftlichen Krankenkassen.

Wie in der 2. Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 05. November 2001 bereits auf einer Themenliste der Spitzenverbände der Krankenkassen angekündigt, stellen wir den Antrag zu beraten, ob die PET bei den im Folgenden genannten Indikationen im stationären Bereich für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Krankenversicherung im vertragsärztlichen Bereich.

Zur Methode

PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als Tracer zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert.

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, 1994 17 PET-Standorte und 1998 waren es 48. Derzeit gibt es in Deutschland ca. 70 PET-Standorte. Im Vergleich dazu gibt es in Belgien derzeit 15 PET-Standorte, in Holland 2, in Großbritannien 14, in der Schweiz 7 und in Frankreich 4 (Angaben des Wissenschaftsrates 2002).

Indikationen

Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie. Die Beratung der folgenden Indikationen wird beantragt:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
- Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas
- **Zur Diagnose:**
 - Charakterisierung von einzelnen Lungenrundherden,
 - metastatische zervikale Adenopathie (durch Tumorabsiedlung bedingte Halslymphknotenschwellung) unbekanntes Ursprungs.
- **Bestimmung des Tumorstadiums:**
 - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge) einschließlich Detektion von Lungenfermetastasen (Tochtergeschwülste),
 - Kopf- und Halstumoren, einschließlich Unterstützung bei einer gezielten Biopsie (Entnahme einer Gewebeprobe zur Untersuchung),
 - rezidivierendes Kolonkarzinom (wiederkehrende bösartige Geschwülste im Dickdarm),
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung),
 - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut)
- **Beurteilung des Behandlungsansprechens:**
 - Kopf- und Halskarzinom,
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung).
- **Nachweis eines Rezidivs (Rückfalls) bei begründetem Verdacht:**
 - Kopf- und Halskarzinom,
 - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge),
 - Kolonkarzinom (bösartige Geschwülste im Dickdarm),
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung),
 - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut).

Ausreichende und zweckmäßige Versorgung

Bei den neurologischen und onkologischen Indikationen, bei denen PET eingesetzt wird, handelt es sich um schwere Erkrankungen, bei denen die vorhandenen diagnostischen Optionen nicht immer ausreichen, um angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Auf Grund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität besteht die Möglich-

keit, dass durch PET andere therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Einsatz der PET. Diese veränderten Therapiekonzepte können einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität, die Mortalität und Morbidität haben.

Wirtschaftlichkeit

PET ist mit Kosten von derzeit 750 bis 1.500 EUR pro Untersuchung erheblich teurer als die bisherigen bildgebenden Verfahren. Die Kostenwirkungen der PET müssen allerdings im Gesamtzusammenhang von Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen gesehen werden. Vorliegende Kosten-Nutzen-Analysen gehen zumindest bei einem Teil der Indikationen von einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis aus als bei bisher üblichen diagnostischen Verfahren. Diese Aussagen bedürfen jedoch einer detaillierten Überprüfung.

Bewertung der PET im Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen

Der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat die Positronen-Emissions-Tomographie beraten und überprüft. Die Beratungen des Bundesausschusses ergaben laut Bericht vom 23.05.2002: „Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET– auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung.“

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Positronen-Emissions-Tomographie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich angewandt werden kann.

Der HTA-Bericht ‚Positronen-Emissions-Tomographie‘ des Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen vom 23.05.2002 ist im Internet öffentlich zugänglich (<http://www.kbv.de/hta/1942.htm>). Dieser Bericht wurde auf CD-ROM dem Antrag beigelegt und kann als Arbeitsunterlage für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Kraft Schmidt

Anlage

A-3.2 Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT gemäß § 135 SGB V (u. a. PET/CT bei malignen Lymphomen)



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Ärztliche Behandlung
Postfach 17 63

53707 Siegburg

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

Tel.: 030 / 40 05 – 1105 / 1106
Fax: 030 / 40 05 – 1190
www.kbv.de/hta

Dr.R. / Ge-Lei / AZ P 07
24. Januar 2006

Antrag zur Neuberatung der Positronenemissionstomographie

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V einen Antrag zur Neuberatung der Positronenemissionstomographie (PET).

Vorgeschichte

Die PET ist bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, d. h. sie kann bisher nicht ambulant oder belegärztlich zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden. Die PET wurde bereits früher auf Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 26. Mai 1998 im Bundesausschuss gemäß § 135 Abs. 1 auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei bestimmten Indikationen überprüft. Im damaligen, sehr aufwendigen Überprüfungsverfahren, das bis zum Frühjahr 2002 andauerte, konnte weder ein additiver noch substitutiver patientenbezogener Nutzen der PET im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden, die bereits Bestandteil der ambulanten Versorgung der GKV sind, festgestellt werden. Der Bundesausschuss hatte daher mit Beschluss vom 26. Februar 2002 die PET aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen.

Als Folge dieser Bewertung wurde die Überprüfung der PET am 14. März 2003 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen auch im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V beantragt und für Teilindikationen mit Beschluss vom 20. Dezember 2005 abgeschlossen. Im Ergebnis ist man jetzt – möglicherweise auf der Grundlage neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse – bei diesen bestimmten Teilindikationen zu einer positiven Beschlussfassung im Sinne einer Anerkennung gekommen. Die Bewertung der ca. 20 weiteren Indikationen, deren Beratung im Ausschuss Krankenhaus vorgesehen wurde, steht noch aus.

Methodenbeschreibung, zu prüfende Indikationen

Auf die erneute Beschreibung der Methode und der Krankheitsbilder, bei denen dieses diagnostische Verfahren derzeit erprobt wird, wird an dieser Stelle verzichtet. Hierzu dürfen wir einerseits auf den umfangreichen Abschlussbericht des Bundesausschusses vom 23. Mai 2002 über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V verweisen, andererseits auf den Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ vom 22. Dezember 2005. Die KBV beantragt folgende Indikationen in die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 einzubeziehen:

- a) Die im Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ am 20. Dezember 2005 anerkannten Indikationen
 - PET bei Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen
 - PET bei Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen
 - PET bei Charakterisierung von Lungenrundherden
- b) Alle weiteren im Ausschuss „Krankenhaus“ zur Beratung der PET noch anstehenden Indikationen (siehe Anlage, Indikationsübersicht der Geschäftsführung des G-BA vom 7. November 2005). Einbezogen werden sollen auch solche Indikationen, die ggf. derzeit noch zusätzlich im Ausschuss Krankenhaus gemeldet werden.

Fragestellungen

Im Mittelpunkt stehen folgende Fragen:

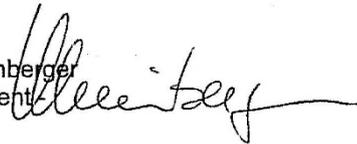
1. Für welche Anwendungsbereiche (Indikationen) stehen arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer zur Verfügung?
2. Für welche dieser Indikationen sind mit der PET im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bessere diagnostische Sensitivität und Spezifität und in deren Folge bessere therapeutische Entscheidungen valide belegt?
3. Für welche dieser Indikationen ist mit der PET im Vergleich zu bereits etablierten Untersuchungsmethoden nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ein additiver oder substitutiver patientenrelevanter Nutzen (gemessen an den Outcomes Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) valide belegt?
4. Für welche dieser Indikationen ist unter Berücksichtigung der bisher bereits zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die medizinische Notwendigkeit für einen additiven oder substitutiven Einsatz der PET valide belegt?
5. Für welche dieser Indikationen ist der Einsatz der PET unter Berücksichtigung des patientenrelevanten Nutzens wirtschaftlicher als der anderer diagnostischer Verfahren?

Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit

Bei den zur Beratung anstehenden Indikationen handelt es sich fast ausnahmslos um sehr schwerwiegende Erkrankungen, so dass innovative diagnostische Verfahren zügig eingeführt werden sollten, sofern mit ihnen eine Verbesserung patientenrelevanter Outcomes erreicht wird. Da die PET ebenso gut ambulant angewendet werden kann, sollte dringlich zunächst über die ambulante Anerkennung der Indikationen entschieden werden, die jetzt vom gemeinsamen Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ abgeschlossen wurden. Für die umfangreiche Liste der weiteren noch zu überprüfenden Indikationen muss ein Weg gefunden werden, der eine schnellere und sektorübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gewährleistet.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger
- Dezernent -

Anlagen:

- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V zur PET vom 20. Dezember 2005
- PET – Indikationsliste zur Beratung im „Ausschuss Krankenhaus“ durch die Spitzenverbände der Krankenkassen vom 14. März 2003 (Stand 7. November 2005)

**A-3.3 Sachverständigengutachten zum Stellenwert der
Positronenemissionstomographie beim Initialstaging von Non-Hodgkin-
Lymphomen, insbesondere zum Nachweis eines Knochenmarkbefalls**

Das Sachverständigengutachten zum „Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Initialstaging von Non-Hodgkin-Lymphomen, insbesondere zum Nachweis eines Knochenmarkbefalls“ ist eine wesentliche Grundlage der gegenständlichen Entscheidung.

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Initialstaging
von Non-Hodgkin-Lymphomen, insbesondere zum Nachweis eines
Knochenmarkbefalls

Abschlussbericht

Version 1.0

24.05.2019

Prof. Dr. Gerhard Held
DSHNHL Studienzentrale Homburg
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg
Tel: +49 6841 16 15014
Fax: +49 6841 16 15015

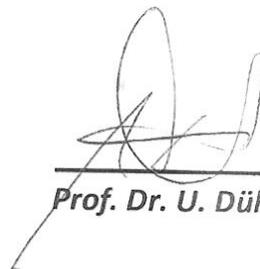
Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Studienzentrale der Klinik für Hämatologie
Universitätsklinikum Essen
45147 Essen
Tel: +49 201 723 2417
Fax: +49 201 723 5928

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Unterschriften der Antragsteller:



Prof. Dr. G. Held



Prof. Dr. U. Dührsen

Homburg und Essen, den 24. Mai 2019

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Inhalt

1 Hintergrund	4
2 Methoden.....	6
3 Ergebnisse.....	8
3.1 Patientenkollektiv.....	8
3.2 Ergebnisse der initialen Knochenmarkbiopsie	12
3.3 Ergebnisse der initialen FDG-PET/CT.....	12
3.4 Diagnostischer Wert der initialen FDG-PET/CT im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie.....	12
3.5 Re-Evaluation eines Knochenmarkbefalls entsprechend des neu definierten Goldstandards	14
3.6 Diagnostischer Wert der initialen KM-Biopsie im Vergleich zum neu definierten Goldstandard zur Diagnose des Knochenmarkbefalls	16
3.7 Diagnostischer Wert der initialen FDG-PET/CT im Vergleich zum neu definierten Goldstandard zur Diagnose des Knochenmarkbefalls	17
4 Diskussion und Schlussfolgerung	19
5 Literatur	20

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

1 Hintergrund

Das Non-Hodgkin-Lymphom zählt in Deutschland zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen⁽¹⁾. Mit einem Anteil von 30-58% stellen die diffus großzelligen B-Zell Lymphome (DLBCL) die häufigste Subgruppe dar⁽²⁾. Männer sind hierbei häufiger betroffen als Frauen⁽³⁾, die Inzidenz ist mit dem Alter zunehmend, so dass das mittlere Erkrankungsalter bei etwa 70 Jahren liegt. Durch die Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zu der etablierten CHOP-Polychemotherapie konnten die Therapieergebnisse für die Behandlung des DLBCL deutlich verbessert werden^{(4),(5)}. Die Prognose richtet sich nach dem international anerkannten und etablierten IPI-Risikoindex (International Prognostic Index)⁽⁶⁾. Die kürzlich veröffentlichte FLYER-Studie der DSHNHL zeigt, dass die Anzahl der Chemotherapiezyklen risikoadaptiert, der initialen Prognose angepasst, erfolgen kann⁽⁷⁾. Damit ist die Bestimmung der Prognose für die Therapieentscheidung relevant. Ein wichtiger Bestandteil des IPI und der Evaluierung der Prognose ist das klinische Stadium.

International erfolgt die Bestimmung des initialen Ausbreitungsstadiums (Staging) mittels FDG-PET/CT (Positronen-Emissionstomographie unter Verwendung des Tracers F-18-Fluorodesoxyglukose in Kombination mit einer diagnostischen Computertomographie). Dies führt im Vergleich zu einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CT) zu einer besseren Detektion von Lymphommanifestationen⁽⁸⁾. Die initiale Diagnostik zur Bestimmung des Ausbreitungsstadiums basiert in Deutschland zurzeit auf einer Kontrastmittelverstärkten Computertomographie sowie einer Knochenmarkbiopsie (KM-Biopsie), ggf. ergänzt um die kontrastmittelgestützte (Teilkörper-)Magnetresonanztomographie (MRT) ausgewählter Körperregionen.

Studienergebnisse zeigen, dass die FDG-PET/CT auf Grund der höheren Sensitivität und Spezifität der alleinigen CT bezüglich der Detektion von Lymphommanifestationen überlegen ist⁽⁸⁾. Weiterhin zeigen Studiendaten, dass durch den Einsatz der FDG-PET/CT ein initialer Knochenmarkbefall diagnostiziert und somit die für den Patienten teils sehr schmerzhaft und unangenehme KM-Biopsie vermieden werden kann⁽⁹⁾. Bei einer ähnlichen Krankheitsentität, dem Hodgkin-Lymphom, ist dies bereits auch für den deutschen Versorgungskontext gesichert⁽¹⁰⁾.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

In Deutschland ist bisher die routinemäßige FDG-PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit aggressivem Lymphom nicht Gegenstand der Gesetzlichen Kassenversicherung (GKV) und daher nicht im Rahmen der Regelversorgung verfügbar.

Es gibt bereits eine ganze Reihe an wissenschaftlicher Evidenz zur Detektion einer Knochenmarkinfiltration durch ein DLBCL mittels der FDG-PET/CT. Für diese Evidenz ist ein verlässlicher Referenzstandard unabdingbar notwendig. Es muss eine kombinierte FDG-PET/CT und eine Knochenmarkbiopsie bei Diagnosestellung eines DLBCLs (in der Primärmanifestation und nicht im Rezidiv) vorliegen. Hierfür existieren in der Literatur sieben Studien, die diesen Kriterien genügen⁽¹¹⁻¹⁷⁾. Insgesamt umfassen sie retrospektive Daten von 654 Patienten, die von Adams HJA et al. in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden⁽¹⁸⁾. Die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT zur Detektion eines Knochenmarkbefalls ist dabei in einem gepoolten Schätzer 88,7% (95%-Konfidenzintervall, 82,5 – 93,3%) und 99,8% (95%-Konfidenzintervall 98,8% - 100%). Daraus lässt sich ein negativ prädiktiver Wert von 97 – 99,3% ableiten. Eine gepoolte Register-Analyse der British Columbia Cancer Agency (BCCA) und des nationalen Danish Lymphoma Registry (LYFO), die 49 Patienten mit DLBCL umfasste, zeigte ähnliche Resultate⁽¹⁹⁾.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand in Deutschland erhobener prospektiver multizentrischer und randomisierter Studiendaten mit methodisch sehr hoher Qualität, die Relevanz der FDG-PET/CT für das initiale Staging beim aggressiven Lymphom zu untersuchen. Hierbei lag das Hauptaugenmerk darauf, ob durch den initialen Einsatz der FDG-PET/CT die nicht-invasive Diagnose eines Knochenmarkbefalls möglich ist und somit die für den Patienten sehr schmerzhaft und unangenehme Knochenmarkbiopsie vermieden werden kann.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

2 Methoden

Die Auswertung basiert auf den Daten von Patienten, die im Rahmen der bereits abgeschlossenen und publizierten PETAL-Studie (EudraCT: 2006-001641-33)⁽²⁰⁾ und der noch rekrutierenden OPTIMAL>60-Studie (EudraCT: 2010-019587-36) behandelt wurden und bei denen in der initialen Staging-Untersuchung neben einer KM-Biopsie auch eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nach pathologischer Referenzbegutachtung kein aggressives B-Zell-Lymphom hatten. Um die Vergleichbarkeit der Patientenkohorten beider Studien zu gewährleisten, wurden 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 (Abbildung 1). Auf Grund der Größe der beiden multizentrischen, prospektiven und randomisierten klinischen Studien wird ein möglicher Selektionsbias minimiert.

Alle FDG-PET/CT-Bilder wurden durch ein erfahrenes Expertenpanel der Studiengruppen begutachtet. Die verblindete Erstbefundung erfolgte in Synopsis der PET-Serie und der CT-Serie der FDG-PET/CT-Bilddatensätze.

Alle erhobenen Knochenmarkbefunde wurden ebenfalls durch ein erfahrenes Expertenpanel der jeweiligen Studiengruppen begutachtet.

Nach der zusammenführenden Auswertung der FDG-PET/CT- und Knochenmarkbiopsie-Ergebnisse erfolgte bei diskrepanten Fällen durch ein erweitertes Befundungs-Panel eine erneute Durchsicht aller FDG-PET/CT-Bilddatensätze, bei positivem FDG-PET/CT und negativer KM-Biopsie wurden zusätzliche Bilddaten (reguläre CT- und MRT-Diagnostik) und FDG-PET/CT-Bilddatensätze des Follow-up zur abschließenden Festlegung eines tatsächlichen Knochenmarkbefalls herangezogen. Dabei wurde in Anlehnung zur Literatur⁽¹¹⁾ ein **neu definierter Goldstandard** in der Diagnose eines Knochenmarkbefalls herangezogen.

Dieser beinhaltet:

- Positive KM-Biopsie
- Positives FDG-PET bestätigt durch:
 - Gezielte Biopsie
 - Komplementäre CT-Bildgebung oder gezielte Magnetresonanz Tomographie

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

- Oder gleichsinniges Verschwinden fokaler FDG-PET-aviden Läsionen im Knochenmark und anderen Lymphommanifestationen unter Chemotherapie.

Zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der FDG-PET/CT in Bezug auf den derzeitigen Standard der KM-Biopsie bzw. in Bezug auf den *neu definierten Goldstandard* wurden die Sensitivität, Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPW) und der negative prädiktive Wert (NPW) mit 95 %-Konfidenzintervallen berechnet.

Die Patientencharakteristik wurde aus den Studiendatenbanken extrahiert und deskriptiv analysiert. Zur Untersuchung der Repräsentativität der analysierten Kohorten sind Charakteristika analysierter mit denen nicht analysierter Patienten mittels χ^2 , mit Fishers exaktem Test sowie mittels Wilcoxon-Rangsummentest verglichen worden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 25 Software (SPSS, Chicago, IL). Die 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle wurden im Cytel Studio 8.0 ermittelt.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die PETAL-Studie wurden zwischen November 2007 und März 2017 862 Patienten und in die OPTIMAL>60-Studie von November 2011 bis Januar 2019 1114 Patienten eingeschlossen, insgesamt wurden somit in beide Studien 1976 Patienten eingeschlossen. Die pathologisch gesicherte Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms (diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales B-Zell-Lymphom oder Follikuläres Lymphom Grad 3b) hatten 668 in der PETAL- und 825 in der OPTIMAL>60-Studie. Von diesen Patienten hatten in der PETAL-Studie 427, in der OPTIMAL>60-Studie 503 Patienten eine initiale, auswertbare FDG-PET/CT-Untersuchung sowie einen vorliegenden Knochenmarkbiopsiefund.

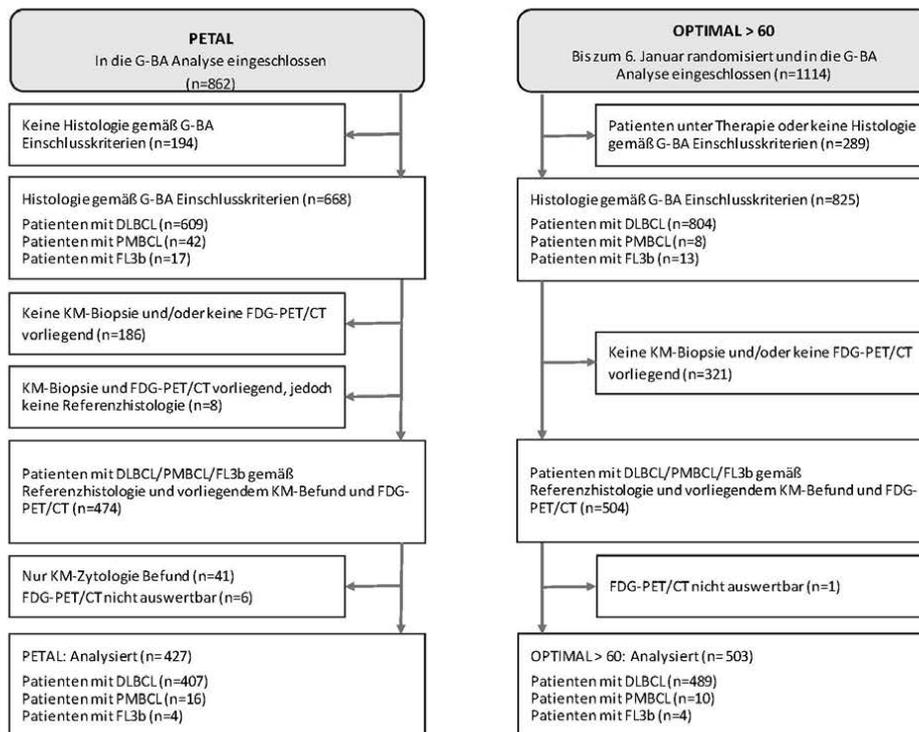


Abbildung 1: Patientenübersicht. Ausgeschlossen wurden 194 Patienten mit einer Histologie, die nicht den Einschlusskriterien dieser Analyse entsprach (PETAL-Studie n = 194), 289 Patienten unter Therapie oder ohne Histologie gemäß den G-BA-Einschlusskriterien (OPTIMAL>60-Studie n = 289), fehlender KM-Biopsie oder FDG-PET/CT-Untersuchung (PETAL-Studie n = 186; OPTIMAL>60-Studie n = 321), fehlender referenzpathologischer Beurteilung (PETAL-Studie n = 8), fehlender Auswertbarkeit der FDG-PET/CT-Untersuchung (PETAL-Studie n = 6; OPTIMAL>60-Studie n = 1) oder nur erfolgter zytologischer Beurteilung des Knochenmarkbefundes und damit fehlender Histologie (PETAL-Studie n = 41).

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Um die Repräsentativität der eingeschlossenen Patienten zu zeigen, wurden sie in wichtigen Merkmalen mit den nicht eingeschlossenen Studienpatienten verglichen (Tabelle 1 und 2). Der Ausschluss von Patienten, die nicht den Kriterien der hier vorgelegten Analyse entsprachen, führt zu keiner relevanten Verzerrung des Analyse-Kollektivs.

PETAL-Studie	Ausgeschlossen (n=241)	Eingeschlossen (n=427)	p-Wert	Gesamt (n=668)
Männer	137 (57%)	235 (55%)	0.651	372 (56%)
Frauen	104 (43%)	192 (45%)		296 (44%)
Alter Median (Min, Max)	58 (18, 80)	61 (18, 80)	0.047	60 (18, 80)
Alter > 60 Jahre	106 (44%)	214 (50%)	0.121	320 (48%)
LDH > UNV	133 (55%)	247 (58%)	0.484	380 (57%)
ECOG > 1	25 (10%)	39 (9%)	0.608	64 (10%)
Stadium III/ IV	146 (61%)	239 (56%)	0.261	385 (58%)
Extranymph. Befall > 1	74 (31%)	130 (31%)	0.959	204 (31%)
IPI 0,1	93 (39%)	166 (39%)	0.236	259 (39%)
2	69 (29%)	98 (23%)		167 (25%)
3	42 (17%)	98 (23%)		140 (21%)
4,5	37 (15%)	64 (15%)		101 (15%)
KM-Befall in der KM-Biopsie	11 (5%)	36 (8%)	0.061	47 (7%)
B-Symptomatik	70 (29%)	133 (31%)	0.558	203 (30%)
DLBCL	202 (84%)	407 (95%)	< 0.001	609 (91%)
PMBCL	26 (11%)	16 (4%)		42 (6%)
FL3b	13 (5%)	4 (1%)		17 (3%)

Tabelle 1: Charakteristika eingeschlossener und ausgeschlossener Patienten der PETAL-Studie.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

OPTIMAL>60-Studie	Ausgeschlossen (n=322)	Eingeschlossen (n=503)	p-Wert	Gesamt (n=825)
Männer	175 (54%)	290 (58%)	0.350	465 (56%)
Frauen	147 (46%)	213 (42%)		360 (44%)
Alter Median (Min, Max)	71 (61, 80)	71 (61, 80)	0.904	71 (61, 80)
Alter > 60 Jahre	322 (100%)	503 (100%)	-	825 (100%)
LDH > UNV	192 (60%)	255 (51%)	0.012	447 (54%)
ECOG > 1	21 (7%)	23 (5%)	0.224	44 (5%)
Stadium III/ IV	187 (58%)	262 (52%)	0.092	449 (54%)
Extranymph. Befall > 1	97 (30%)	151 (30%)	0.975	248 (30%)
IPI 1	74 (23%)	140 (28%)	0.185	214 (26%)
2	80 (25%)	137 (27%)		217 (26%)
3	97 (30%)	138 (27%)		235 (28%)
4,5	71 (22%)	88 (17%)		159 (19%)
KM-Befall in der KM-Biopsie	23 (7%)	49 (10%)	0.197	72 (9%)
B-Symptomatik	97 (31%)	106 (21%)	0.003	203 (25%)
DLBCL	315 (98%)	489 (97%)	0.489	804 (97%)
PMBCL	4 (1%)	4 (1%)		8 (1%)
FL3b	3 (1%)	10 (2%)		13 (2%)

Tabelle 2: Charakteristika eingeschlossener und ausgeschlossener Patienten der OPTIMAL>60-Studie.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Die demographischen und klinischen Charakteristika der analysierten Kohorte sind in Tabelle 3 dargestellt. Beide Kohorten (PETAL und OPTIMAL>60) weisen insgesamt vergleichbare demographische Charakteristika auf, abgesehen vom Alter, was durch die Einschlusskriterien bedingt ist (die OPTIMAL>60-Studie schließt nur Patienten im Alter von 61-80 Jahren ein). Das mediane Alter aller analysierten Patienten lag bei 68 Jahren, von denen 56% Männer waren, 54% der analysierten Patienten wiesen ein fortgeschrittenes Stadium auf (III oder IV).

	PETAL (n=427)	OPTIMAL>60 (n=503)	Gesamt (n=930)
Männer	235 (55%)	290 (58%)	525 (56%)
Frauen	192 (45%)	213 (42%)	405 (44%)
Alter Median (Min, Max)	61 (18, 80)	71 (61, 80)	68 (18, 80)
Alter > 60 Jahre	214 (50%)	503 (100%)	717 (77%)
LDH > UNV	247 (58%)	255 (51%)	502 (54%)
ECOG > 1	39 (9%)	23 (5%)	62 (7%)
Stadium III/ IV	239 (56%)	262 (52%)	501 (54%)
Extranymph. Befall > 1	130 (31%)	151 (30%)	281 (30%)
IPI 0,1	166 (39%)	140 (28%)	306 (33%)
2	98 (23%)	137 (27%)	235 (25%)
3	98 (23%)	138 (27%)	236 (25%)
4,5	64 (15%)	88 (17%)	152 (16%)
KM-Befall in der KM-Biopsie	36 (8%)	49 (10%)	85 (9%)
B-Symptomatik	133 (31%)	106 (21%)	239 (26%)
DLBCL	407 (95%)	489 (97%)	896 (96%)
PMBCL	16 (4%)	4 (1%)	20 (2%)
FL3b	4 (1%)	10 (2%)	14 (2%)

Tabelle 3: Charakteristika analysierter Patienten.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

3.2 Ergebnisse der initialen Knochenmarkbiopsie

Nach Beurteilung durch das jeweilige Experten-Panel der Studiengruppen lag bei 36 der analysierten 427 Patienten der PETAL-Studie (8%) und bei 49 der analysierten 503 Patienten der OPTIMAL>60-Studie (10%) in der initialen KM-Biopsie ein Knochenmarkbefall vor, somit bei 85 von 930 Patienten insgesamt (9%).

3.3 Ergebnisse der initialen FDG-PET/CT

Nach Begutachtung der initialen FDG-PET/CT-Untersuchung lag bei 88 Patienten der PETAL-Studie (21%) und bei 97 Patienten der OPTIMAL>60-Studie (19%) ein Knochenmarkbefall gemäß der FDG-PET/CT-Untersuchung vor, somit insgesamt bei 185 von 930 Patienten (20%). Bei den 745 negativ gewerteten initialen FDG-PET/CT-Untersuchungen zeigte sich bei 11 Patienten der PETAL-Studie (3%) und bei 22 Patienten der OPTIMAL>60-Studie (5%) eine diffuse FDG-Anreicherung im Knochenmark.

Alle 185 analysierten Patienten mit Knochenmarkbefall hatten in der FDG-PET/CT-Untersuchung im Knochenmark eine FDG-Aufnahme mit einem Deauville-Score von 4 (n = 9; 5%) oder 5 (n = 176; 95%), also dezent bzw. wesentlich höher als in der Leber.

3.4 Diagnostischer Wert der initialen FDG-PET/CT im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der initialen FDG-PET/CT im Vergleich zur KM-Biopsie sind dargestellt.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

	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 4: Vergleich der initialen FDG-PET/CT-Ergebnisse mit den KM-Biopsie-Ergebnissen in Bezug auf den Knochenmarkbefall.

Von 930 insgesamt analysierten Patienten lag bei 36 Patienten (4%) eine Diskordanz zwischen negativer initialer FDG-PET/CT-Untersuchung und positiver KM-Biopsie als bisherigem Referenzstandard („falsch-negativ“), bei 136 Patienten (15%) eine Diskordanz zwischen positiver initialer FDG-PET/CT-Untersuchung und negativer KM-Biopsie („falsch-positiv“) vor.

Damit liegt, wenn die KM-Biopsie als Referenzstandard herangezogen wird, der negative prädiktive Wert (NPV) der FDG-PET/CT bei $709/745 = 95\%$ (95%-Konfidenzintervall 93%-97%). Mit 49 von 185 FDG-PET/CT-positiven Fällen, die auch gemäß KM-Biopsie positiv bewertet wurden, liegt der positive prädiktive Wert (PPV) bei 26% (95%-Konfidenzintervall 20% - 33%). Da nur 49 der 85 KM-Biopsie-positiven Fälle auch gemäß FDG-PET/CT als positiv bewertet wurden, liegt die Sensitivität lediglich bei 58% (95%-Konfidenzintervall 46% - 68%). Die Spezifität hingegen liegt um einiges höher, so wurden 709 der 845 KM-Biopsie-negativen Fälle, auch mittels FDG-PET/CT als negativ gewertet, somit ergibt sich eine Spezifität von 84% (95%-Konfidenzintervall 81% - 86%) (Tabelle 5).

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

FDG-PET/CT vs. KM-Biopsie	PETAL (n=427)	OPTIMAL>60 (n=503)	Gesamt (n=930)
Sensitivität (95% KI)	26/36 (72%) (55%; 86%)	23/49 (47%) (33%; 62%)	49/85 (58%) (46%; 68%)
Spezifität (95% KI)	329/391 (84%) (80%; 88%)	380/454 (84%) (80%; 87%)	709/845 (84%) (81%; 86%)
Positiver prädiktiver Wert (95% KI)	26/88 (30%) (20%; 40%)	23/97 (24%) (16%; 33%)	49/185 (26%) (20%; 33%)
Negativer prädiktiver Wert (95% KI)	329/339 (97%) (95%; 99%)	380/406 (94%) (91%; 96%)	709/745 (95%) (93%; 97%)

Tabelle 5: Diagnostische Wertigkeit der FDG-PET/CT zur Diagnose eines Knochenmarkbefalls gemessen an der initialen KM-Biopsie.

3.5 Re-Evaluation eines Knochenmarkbefalls entsprechend des neu definierten Goldstandards

Unterschiede zwischen dem bisherigen Referenzstandard in der Diagnose eines Knochenmarkbefalls durch die KM-Biopsie und dem **neu definierten Goldstandard** ergeben sich im Wesentlichen durch negative KM-Biopsien, welche in der FDG-PET/CT positiv sind. Zur Validierung der FDG-PET/CT-Ergebnisse wurden die diskordanten Befunde (= „falsch-positiv“, negativ in der KM-Biopsie und positiv in der FDG-PET/CT) durch ein unabhängiges Expertenpanel in beiden Studien erneut begutachtet.

Die Begutachtung erfolgte für die OPTIMAL>60-Studie unter Einbeziehung weiterer bildgebender Verfahren (CT, MRT) und FDG-PET/CT-Folgeuntersuchungen. Bei 69 der 74 vermeintlich falsch-positiven Fälle (FDG-PET/CT positiv, KM-Biopsie negativ) gab es ein durch FDG-PET/CT gesichertes partielles oder vollständiges Ansprechen im Therapieverlauf, was einen initialen Befall des Knochenmarks nachweist. Die übrigen 5 Patienten hatten keine FDG-PET/CT-Folgeuntersuchung, jedoch multifokale (n = 3) oder unifokale (n = 2) FDG-Speicherungen im Knochenmark und Befall weiterer Knochen (Humerus, Femur, Finger). Diese wurden nach Beurteilung der zusätzlich vorliegenden CT-Untersuchung (n = 4) bzw. der CT-Serie des FDG-PET/CTs ebenfalls als Knochenmarkbefall gewertet. Der klinische

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Verlauf bzw. die Beurteilung sichert den Befund, dass bei allen 74 der vermeintlich „falsch-positiven“ Fälle ein tatsächlicher Knochenmarkbefall vorlag, der auf Grund der unzureichenden Sensitivität der KM-Biopsie hinsichtlich fokaler Befälle mit der bisherigen Standardmethode nicht erfasst wurde.

Zweite Begutachtung OPTIMAL>60-Studie Weitere bildgebende Verfahren	Knochenmarkbefall verifiziert (n=74)
Staging: CT Untersuchung des FDG-PET/CTs	1
Staging: CT Untersuchung des FDG-PET/CTs Staging: CT	4
Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	39
Staging: CT Untersuchung des FDG-PET/CTs Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	2
Staging: CT Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	1
Staging: CT Untersuchung des FDG-PET/CTs Staging: CT Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	22
Staging: MRT Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	2
Staging: CT Staging: MRT Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	2
Staging: CT Untersuchung des FDG-PET/CTs Staging: CT Staging: MRT Folgeuntersuchung: FDG-PET/CT	1

Tabelle 6: Validierung diskordanter Fälle (n = 74) der OPTIMAL>60-Studie unter Einbeziehung weiterer bildgebender Verfahren und Folgeuntersuchungen.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

Für die PETAL-Studie lagen bedingt durch das Studiendesign keine weiteren bildgebenden Verfahren und keine FDG-PET/CT Folgeuntersuchungen vor. Die weiteren Auswertungen erfolgten unter der Annahme, dass die eindeutigen Ergebnisse von OPTIMAL>60 bezüglich der „falsch positiven“ Fälle auf PETAL übertragbar sind.

3.6 Diagnostischer Wert der initialen KM-Biopsie im Vergleich zum neu definierten Goldstandard zur Diagnose des Knochenmarkbefalls

Die Ergebnisse der KM-Biopsie im Vergleich zum *neu definierten Goldstandard* sind in Tabelle 7 aufgeführt.

	PETAL (n=427)		OPTIMAL>60 (n=503)		Gesamt (n=930)	
	<i>neu definierter Goldstandard</i>					
KM-Biopsie	Negatives Ergebnis (n=329)	Positives Ergebnis (n=98)	Negatives Ergebnis (n=380)	Positives Ergebnis (n=123)	Negatives Ergebnis (n=709)	Positives Ergebnis (n=221)
Negatives Ergebnis	329 (77%)	62 (15%)	380 (76%)	74 (15%)	709 (76%)	136 (13%)
Positives Ergebnis	0 (0%)	36 (8%)	0 (0%)	49 (10%)	0 (0%)	85 (9%)

Tabelle 7: Knochenmarkbefall gemäß initialer KM-Biopsie im Vergleich mit dem neuen Goldstandard.

Da 709 der 845 KM-Biopsie-negativen Fälle auch bei der entblindeten Zusammenschau aller Befunde als negativ gewertet wurden, liegt der NPV der KM-Biopsie im Vergleich zum *neu definierten Goldstandard* bei 84% (95%-Konfidenzintervall 81% - 86%). Die Sensitivität der KM-Biopsie liegt nur bei 38%, da nur 85 der 221 durch den *neu definierten Goldstandard* diagnostizierten Fälle durch die KM-Biopsie identifiziert werden konnten (95%-Konfidenzintervall 32% - 45%). Alle 85 KM-Biopsie-positiven Fälle wurden auch durch den *neu definierten Goldstandard* als positiv gewertet, damit liegt der PPV bei 100% (95%-Konfidenzintervall 96% - 100%), die Spezifität liegt damit ebenfalls bei 100% (95%-Konfidenzintervall 99% - 100%) (Tabelle 8).

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

KM-Biopsie vs. <i>neu definierter Goldstandard</i>	PETAL (n=427)	OPTIMAL>60 (n=503)	Gesamt (n=929)
Sensitivität	36/98 (37%) (27%; 47%)	49/123 (40%) (31%; 49%)	85/221 (38%) (32%; 45%)
Spezifizität	329/329 (100%) (99%; 100%)	380/380 (100%) (99%; 100%)	709/709 (100%) (99%; 100%)
Positiver prädiktiver Wert	36/36 (100%) (90%; 100%)	49/49 (100%) (93%; 100%)	85/85 (100%) (96%; 100%)
Negativer prädiktiver Wert	329/391 (84%) (80%; 88%)	380/454 (84%) (80%; 87%)	709/845 (84%) (81%; 86%)

Tabelle 8: Gütekriterien und Vorhersagewerte der alleinigen KM-Biopsie im Vergleich zum neuen Goldstandard.

3.7 Diagnostischer Wert der initialen FDG-PET/CT im Vergleich zum neu definierten Goldstandard zur Diagnose des Knochenmarkbefalls

Mittels FDG/PET-CT und den Folgeuntersuchungen konnten 185 von 221 als positiv gewerteten Knochenmarkbefälle identifiziert werden (Tabelle 9), somit ergibt 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 ergibt sich ein NPV von 95% (95%-Konfidenzintervall 93% - 97%), alle 185 positiven Befälle wurden auch bei der entblindeten Zusammenschau aller Befunde als positiver Knochenmarkbefall gewertet, damit liegt der PPV bei 100% (95%-Konfidenzintervall 98% - 100%). Von den 709 negativen Befunden, wurden 709 als solche erkannt, damit liegt die Spezifität bei 100% (95%-Konfidenzintervall 99% - 100%).

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

FDG-PET/CT vs. neu definierter Goldstandard	PETAL (n=427)	OPTIMAL>60 (n=503)	Gesamt (n=930)
Sensitivität	88/98 (90%) (82%; 95%)	97/123 (79%) (71%; 86%)	185/221 (84%) (78%; 88%)
Spezifizität	329/329 (100%) (99%; 100%)	380/380 (100%) (99%; 100%)	709/709 (100%) (99%; 100%)
Positiver prädiktiver Wert	88/88 (100%) (96%; 100%)	97/97 (100%) (96%; 100%)	185/185 (100%) (98%; 100%)
Negativer prädiktiver Wert	329/339 (97%) (95%; 99%)	380/406 (94%) (91%; 96%)	709/745 (95%) (93%; 97%)

Tabelle 9: Gütekriterien und Vorhersagewerte der alleinigen FDG-PET/CT im Vergleich zum neuen Goldstandard.

Somit liegt die Prävalenz eines in der analysierten Gesamtkohorte bei 24%, da 221 von 930 (FDG-PET/CT und KM-Biopsie) Fällen einen Knochenmarkbefall aufweisen.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten stammen aus zwei großen, prospektiven kontrollierten Studien und die Beurteilung aller Befunde erfolgte verblindet durch ein Expertenpanel, so dass die vorliegenden Ergebnisse eine hohe Validität haben. Dabei zeigt sich, dass der bisherige Standard, die initiale KM-Biopsie, nur eine Sensitivität von 38% hat.

In der hier vorliegenden Analyse liegt für die FDG-PET/CT der positive prädiktive Wert gemessen am **neu definierten Goldstandard** bei 100%, so dass bei Nachweis eines Knochenmarkbefalls in der FDG-PET/CT auf die nachfolgende Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann.

Der negative prädiktive Wert der initialen FDG-PET/CT gemessen an dem **neu definierten Goldstandard** liegt bei 95% (95%-Konfidenzintervall: 93% - 97%) und ist damit signifikant höher als die 84% der initialen KM-Biopsie (95%-Konfidenzintervall: 81% - 86%). Daraus ergibt sich, dass auch bei der Mehrzahl der Patienten mit negativen FDG-PET/CT auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann. Eine Knochenmarkbiopsie sollte nur noch bei der Minorität von Patienten durchgeführt werden, 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⁽⁷⁾. Bei allen anderen, d.h. der Mehrzahl der Patienten, würde eine Reduktion der Chemotherapie die Prognose verschlechtern, so dass sich aus der Diagnostik des Knochenmarks keine therapeutische Konsequenz ergibt.

Zusammengefasst kann durch die initiale FDG-PET/CT bei Nachweis eines positiven Knochenmarkbefalls auf die für den Patienten sehr schmerzhaft und aufwändige KM-Biopsie verzichtet werden. Bei Nachweis von fehlendem Knochenmarkbefall durch die FDG-PET/CT bleibt den meisten Patienten eine Knochenmarkbiopsie erspart. Die primäre Frage dieser Analyse, ob durch den Einsatz einer FDG-PET/CT auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann, ist daher für die Mehrzahl der Patienten klar zu bejahen.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

5 Literatur

1. Krebs in Deutschland für 2013/14. Robert-Koch-Institut.
2. Salar A, Fernández de Sevilla A, Romagoasa V, et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol.* 1997; 59(4): 231-237.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265-276.
4. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.
5. Pfreundschuh M, Truemper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; (5):379-91.
6. Project TIN-HsLPP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994
7. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Excellent Outcome of Young Patients (18-60 years) with Favourable-Prognosis Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with 4 Cycles CHOP Plus 6 Applications of Rituximab: Results of the 592 Patients of the Flyer Trial of the Dshnhl/GLA. *Blood* 2018; 132:781.
8. 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.
9. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122:61-67,
10. Voltin, CA, Goergen H, Baues C et al. 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* 2018; 29: 1926–1931.

Stellenwert der Positronenemissionstomographie beim Non-Hodgkin-Lymphom

11. Berthet L, Cochet A, Canoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013; 54(8):1244-50.
12. Cortes-Romera M, Sabate-Llobera A, Mercadal-Vilchez S. et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med* 2014; 39: e46-52.4.
13. Hong J, Lee Y, Park Y et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2012; 91: 687-695.5.
14. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122: 61-67.6.
15. Pelosi E, Penna D, Douroukas A et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 469-475.7.
16. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol* 2008; 66: 325-331.8.
17. Ngeow, JY, Quek RH, Ng DC et al. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 1543-1547.
18. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B et al. 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; 41:565–574.
19. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M 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. *Annals of Oncology* 2016; 27:1095-9.
20. 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.

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer SN zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 12. September 2019 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V;
- Betroffenheit der in Kapitel B-4 genannten Medizinproduktehersteller,
- Beteiligung der SSK gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 12. September 2019 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 12. September 2019 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)		Verzicht
Strahlenschutzkommission (SSK)	10.10.2019	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	09.10.2019	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	10.10.2019	
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)		
von AWMF bestimmt		
keine ausgewählt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
keine ausgewählt		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		Verzicht
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
GE Healthcare GmbH	10.10.2019	
Philips GmbH	10.10.2019	
Siemens Healthcare GmbH		
Mediso GmbH		

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen, die unaufgefordert Unterlagen eingereicht haben

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung	Bemerkungen
ROTOP Pharmaka GmbH	10.10.2019	

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

B-5.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

B-5.1.1 Beschlussentwurf

Stand: 12.09.2019

Beschlussentwurf



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

Vom dd. Monat Jahr

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am dd. Monat Jahr beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am XX. Monat 2019 (BAnz AT XX.XX.2019 BX), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 (Ausgeschlossene Methoden) Nummer 4.3 wird nach den Wörtern „Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der Anwendung“ folgender neuer erster Spiegelstrich eingefügt:
„- zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“
- II. In Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird in Nummer 3 folgende Nummer 3.11 angefügt:
„3.11 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den dd. Monat Jahr

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.2 Tragende Gründe

Stand: 12.09.2019

Tragende Gründe



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

Vom dd. Monat Jahr

Inhalt

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

Anlage-2-TG-KHMe-RL-PET-NHL-init-Staging.docx

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.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 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.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 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 einzustellen² 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.

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

² <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 2005³), 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)⁴ 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. 2016⁵ 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 wurde⁶. 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 (von den Autoren publiziert am XX.XX.20XX) basiert auf einer Auswertung von 930 erwachsenen

³ 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.

⁴ Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nijelstein 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

Patientinnen und Patienten, die in die bereits abgeschlossene und publizierte PETAL-Studie⁷ oder in die noch laufende OPTIMAL>60-Studie eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels Knochenmarkbiopsie (BMB) und ¹⁸F-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%)
Positives Ergebnis	10 (2%)	26 (6%)	26 (5%)	23 (5%)	36 (4%)	49 (5%)

Tabella 1: Ergebnisse des Vergleich des Knochenmarkbefalls mittels FDG-PET/CT und BMB⁸.

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.“

⁷ 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.

⁸ 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 traf. 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

[wird nach dem SNV ergänzt]

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

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 dd. Monat Jahr

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.3 Fließtext Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

KHMe-RL (Auszug), Stand: 14.11.2019

KHMe-RL (Auszug)

(...)

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

(...)

4 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

- 4.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zur Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfernmastasen bei Patienten, bei denen bereits vor der PET-Diagnostik kein kurativer Therapieansatz mehr möglich erscheint.
- 4.2 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Nachweis bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv eines primär kurativ behandelten kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv, bei denen durch andere bildgebende diagnostische Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.

- 4.3 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der Anwendung
- zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen
 - zum initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen
 - bei Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium nach zwei Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie zur Entscheidung über die notwendige Anzahl von Chemotherapiezyklen
 - bei Kindern und Jugendlichen
 - zur Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestelltem Resttumor eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von > 2,5 cm nach bereits erfolgter Chemotherapie
 - zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie
 - zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie
 - zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie

(...)

Anlage I Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind

(...)

KHMe-RL (Auszug), Stand: 14.11.2019

3 Positronenemissionstomographie (PET)

- 3.1 PET bei Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen
- 3.2 PET bei Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen
- 3.3 PET bei Charakterisierung von Lungenrundherden
Bei der Anwendung der Positronenemissionstomographie gemäß der Nummern 3.1 bis 3.3 muss das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen der Positronenemissionstomographie begründen.
- 3.4 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zur Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen soweit dies nicht in § 4 Nummer 4 ausgeschlossen ist.
- 3.5 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen zur Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestelltem Resttumor eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von > 2,5 cm nach bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Durchführung einer Strahlentherapie.
- 3.6 Entscheidung über die Durchführung einer Neck Dissection bei Patienten
 - mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumorenoder
 - mit unbekanntem Primärtumorsyndrom des Kopf-Hals-Bereichs.
- 3.7 Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie beim Larynxkarzinom, wenn nach Abschluss einer kurativ intendierten Therapie der begründete Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv besteht.
- 3.8 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium nach zwei Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie zur Entscheidung über die notwendige Anzahl von Chemotherapiezyklen
- 3.9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen
- 3.10 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen
- 3.11 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

(...)

B-5.2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

B-5.2.1 Beschlusentwurf

Stand: 12.09.2019

Beschlusentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom dd. Monat Jahr

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am dd. Monat Jahr beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am XX. Monat 2019 (BAnz AT XX.XX.2019 BX), wie folgt zu ändern:

- I. Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) Nummer 14 (Positronenemissionstomographie) wird wie folgt geändert:
 1. In § 1 wird folgende Nummer 12 angefügt:
„12. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen“
 2. In § 7 wird in der Überschrift die Angabe „bei der Indikation gemäß § 1 Nummern 9 und 11“ ersetzt durch die Angabe „bei den Indikationen gemäß § 1 Nummern 9, 11 und 12“.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den dd. Monat Jahr

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2.2 Tragende Gründe

Stand 12.09.2019

Tragende Gründe



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

Vom dd. Monat Jahr

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Hintergrund.....	2
2.2 Sektorenübergreifende 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	6

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 zwei weitere die Aussetzung und u. a. für das initiale Staging bei aggressiven Non-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 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.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 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 einzustellen² 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.

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

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

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

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 2005³), 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)⁴ 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. 2016⁵ 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 wurde⁶. 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 (von den Autoren publiziert am XX.XX.20XX) basiert auf einer Auswertung von 930 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die in die bereits abgeschlossene und publizierte PETAL-Studie⁷ oder in die noch laufende OPTIMAL>60-Studie eingeschlossen wurden und bei denen eine initiale Untersuchung mittels Knochenmarkbiopsie (BMB) und ¹⁸F-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

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Dührsen 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.

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[§].

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.“

„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%].“

[§] Siehe Zusammenfassende Dokumentation, Kapitel A-3.3: Sachverständigengutachten (Tabelle 4).

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 zutrifft. 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.

Die Anwendung der PET; PET/CT zum Initialen Staging bei Non-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 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 für die PET; PET/CT zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen die nach §135 Absatz 1 Satz 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 entsprechendes therapeutisches Konzept 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) und Hodgkin-Lymphome (Initiales Staging) müssen auch für die Indikation der aggressiven Non-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. Daher wird auf die hierzu bereits bestehenden Regelungen in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung verwiesen.

2.6 Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach dem SNV ergänzt]

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

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 aggressiven Non-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 dd. Monat Jahr

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2.3 Fließtext Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

Anlage I MVV-RL (Auszug), Stand: 14.11.2019

Anlage I MVV-RL (Auszug)

14. Positronenemissionstomographie (PET)

§ 1 Zugelassene Indikationen

Die PET darf für die folgenden Indikationen nach Maßgabe der folgenden Paragraphen dieser Nummer zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung erbracht werden:

1. Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen.
2. Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen.
3. Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist.
4. Bestimmung des Tumorstadiums von kleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen, es sei denn, dass vor der PET-Diagnostik ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich erscheint.
5. Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, wenn die Patienten primär kurativ behandelt wurden und wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.
6. Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestellten Resttumoren eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von > 2,5 cm nach bereits erfolgter Chemotherapie.
7. Entscheidung über die Durchführung einer Neck Dissection bei Patienten
 - mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren
 - oder
 - mit unbekanntem Primärtumorsyndrom des Kopf-Hals-Bereichs.
8. Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie beim Larynxkarzinom, wenn nach Abschluss einer kurativ intendierten Therapie der begründete Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv besteht.
9. Entscheidung über die notwendige Anzahl von Chemotherapiezyklen bei Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium nach zwei Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie.
10. Maligne Lymphome bei Kindern und Jugendlichen.
11. Initiales Staging bei Hodgkin-Lymphomen.
12. Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.

§ 2 Allgemeine Grundsätze zur Qualitätssicherung der PET

(1) Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch die Ärzte ein, für die Übergangsregelungen der für sie zuständigen Ärztekammern zum Führen der aktuellen Bezeichnung bestehen oder bestanden haben.

(2) Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung dürfen nur Ärzte die PET durchführen, welche alle der folgenden Voraussetzungen erfüllen:

1. Fachärzte für Nuklearmedizin oder Fachärzte für Radiologie, die entsprechend der für sie geltenden Weiterbildungsordnung berechtigt sind, die PET zu erbringen,
2. aktuelle Erfahrung in der Durchführung und Befundung durch Nachweis von mindestens 1000 PET-Untersuchungen zu onkologischen Fragestellungen in der Regel in den letzten fünf Jahren vor Antragstellung,
3. Kenntnisse und Erfahrungen in der Einordnung der PET-Befunde in den diagnostischen Kontext anderer bildgebender Verfahren (z. B. CT oder MRT) und
4. regelmäßige Fortbildungen zur PET und ergänzenden bildgebenden Verfahren zu onkologischen Fragestellungen, insbesondere auch durch Teilnahme an interdisziplinär besetzten Fallkonferenzen oder Qualitätszirkeln.

(3) Die nachfolgenden apparativen Anforderungen sind Mindestvoraussetzungen:

1. Einsatz eines PET-Systems mit einer räumlichen Auflösung von weniger als 7 mm,
2. Möglichkeit der technischen ("softwarebasierten") Bildfusion mit - ggf. auch zeitversetzt durchgeführter - CT oder MRT und
3. Möglichkeit zur semi-quantitativen Auswertung (SUV-Wert).

(4) Als weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind einzuhalten:

1. Die Indikationsstellung zur PET erfolgt in einem Team in interdisziplinärer Zusammenarbeit. Eine PET darf nur dann durchgeführt werden, wenn das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen der Anwendung der PET begründet. Dies ist mittels Stichproben zu überprüfen.
2. Im interdisziplinären Team erfolgen im Weiteren
 - die Befundbesprechungen zur Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens unter Einbeziehung der PET-Befunde und
 - die Nachbesprechungen in Kenntnis der histologischen und ggf. operativen Befunde.
3. Positive PET-Befunde, die eine entscheidende Änderung des therapeutischen Vorgehens begründen würden, sind grundsätzlich histologisch oder zytologisch bzw. radiologisch zu verifizieren, um therapeutische Fehlentscheidungen aufgrund falsch-positiver Befunde zu vermeiden. Ausnahmen sind in jedem Einzelfall zu begründen.

(...)

§ 3 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nr. 1 – 3

(...)

(2) Als weitere Maßnahme zur Qualitätssicherung ist die Durchführung der PET an die Voraussetzung geknüpft, dass die Zusammenarbeit mit weiteren, für die Versorgung der

betroffenen Patienten gegebenenfalls notwendigen Fachdisziplinen geregelt ist. Diese kann auch durch Kooperationen mit für die Versorgung von GKV-Patienten zugelassenen Institutionen und Einrichtungen erfolgen. Dazu ist für jede kooperierende Einrichtung ein Ansprechpartner zu benennen. Die nachfolgenden Einrichtungen müssen werktätig verfügbar sein:

- Eigenständige thoraxchirurgische Abteilung mit mindestens zwei in Vollzeit bzw. eine entsprechende Anzahl von in Teilzeit tätigen Fachärzten für Thoraxchirurgie oder den in Abs. 1 genannten thoraxchirurgisch tätigen Fachärzten,
- Radiologie mit dem technischen Fortschritt entsprechender bildgebender Diagnostik (MRT, CT),
- Strahlentherapie,
- Onkologie/Pneumologie und
- Pathologie.

(...)

§ 7 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nummern 9, 11 und 4412

- (1) Das in § 2 Absatz 4 genannte interdisziplinäre Team besteht mindestens aus
 - dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Absatz 2 Nummer 1 und
 - dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.
- (2) In die Entscheidungen sollen Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden, sofern deren Expertise für die Entscheidungsfindung erforderlich ist. § 3 Absatz 2 gilt entsprechend. Ausgenommen hiervon ist die Regelung nach § 3 Absatz 2 Spiegelstrich 1 (Verfügbarkeit einer thoraxchirurgischen Abteilung) sowie Spiegelstrich 4 (Onkologie/Pneumologie).

(...)

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel B-7 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind deshalb keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

lfd. Nummer	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
1.	DRG/DGN	Es bestehen keine Änderungswünsche.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Keine Änderungen
2.	Philips	<p>Gerne nutzen wir die Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sowie über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.</p> <p>Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage.</p> <p>In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Keine Änderungen
3.	SSK	<p>Unterstützung der Entscheidung</p> <p>Die SSK unterstützt den Entschluss des GBA für den Krankenhausbereich wie auch für den ambulanten Bereich in der oben genannten Indikation. Die aktuelle Entscheidungsfindung folgt den Empfehlungen der SSK vom 7. März 2016 Zur Qualitätssicherung im Bereich des Strahlenschutzes liegen bereits Regularien bei anderen PET-Indikationen vor und sind uneingeschränkt anwendbar.</p> <p>Procedere zur Entscheidung</p> <p>Positiv hervorzuheben ist der pragmatische und konstruktive Umgang mit bereits vorliegenden wissenschaftlichen Daten in der Anhörung vom 18. Mai 2017.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Keine Änderungen

lfd. Nummer	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
4.	GE	Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Keine Änderungen

B-6.2 Auswertung der Positionierungen von Institutionen / Organisationen, die nicht im Kapitel B-4.1 aufgeführt sind

lfd. Nummer	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
1.	Rotop Pharmaka GmbH	Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Keine Änderungen

B-7 Anhang: Schriftliche Stellungnahmen gesamt



Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen

Deutsche Röntgengesellschaft	
09.10.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Es bestehen keine Änderungswünsche.	-entfällt-

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Röntgengesellschaft		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 14.11.2019 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen**

Philips GmbH	
10.10.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Gerne nutzen wir die Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sowie über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/Computertomographie (CT) zum <i>Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen</i>.</p> <p>Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage.</p> <p>In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.</p>	<p>Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Philips GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 14.11.2019 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil



**Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen**

Strahlenschutzkommission (SSK)	
10.10.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Unterstützung der Entscheidung	Die SSK unterstützt den Entschluss des GBA für den Krankenhausbereich wie auch für den ambulanten Bereich in der oben genannten Indikation. Die aktuelle Entscheidungsfindung folgt den Empfehlungen der SSK vom 7. März 2016 Zur Qualitätssicherung im Bereich des Strahlenschutzes liegen bereits Regularien bei anderen PET-Indikationen vor und sind uneingeschränkt anwendbar.
Procedere zur Entscheidung	Positiv hervorzuheben ist der pragmatische und konstruktive Umgang mit bereits vorliegenden wissenschaftlichen Daten in der Anhörung vom 18. Mai 2017.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Strahlenschutzkommission		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 14.11.2019 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen**

GE Healthcare GmbH	
10.10.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage.	In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

GE Healthcare GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 14.11.2019 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-
Lymphomen**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	
09.10.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Es bestehen keine Änderungswünsche.	- entfällt -

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 14.11.2019 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Von: [Zörgiebel, Johanna \(ROTOP Pharmaka GmbH\)](#)
An: [Jugel, Antje](#)
Cc: [Burmester, Anke \(ROTOP Pharmaka GmbH\)](#); [Hoppmann, Susan \(ROTOP Pharmaka GmbH\)](#); [Junker, Jens \(ROTOP Pharmaka GmbH\)](#); [Zörgiebel, Johanna \(ROTOP Pharmaka GmbH\)](#)
Betreff: Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie zur Positronenemissionstomographie (PET)
Datum: Donnerstag, 10. Oktober 2019 10:49:54

Sehr geehrte Damen und Herren,
sehr geehrte Frau Jugel,

gerne nutzen wir die Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sowie über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) zur Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/Computertomographie (CT) zum *Initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen*.

Wir unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen beider Richtlinien vor dem Hintergrund der in der Begründung aufgeführten, neuen Evidenzlage.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die vom ZVEI und seinen Mitgliedern unterstützte, am 22. November 2018 eingereichte Stellungnahme der DGN zur Einstellung diverser Verfahren im Bereich PET und PET/CT, ebenso auf die entsprechenden Aussagen bei der diesbezüglichen Anhörung am 13. Dezember 2018.

Mit den besten Grüßen,
Dr. med. Johanna Zörgiebel
Anke Burmester

ROTOP Pharmaka GmbH

Dr. med. Johanna Zörgiebel
Head of Medical Affairs

Bautzner Landstr. 400
01328 Dresden
Mobile: + 49 160 71 24 387
Phone: + 49 351 26 310 -253;
Fax: +49 351 26 310 -313
Mail: j.zoergiebel@rotop-pharmaka.de

www.rotop-pharmaka.de
www.molecular-diagnostics-group.de

HRB 33711 AG Dresden
Geschäftsführung: Jens Junker

Unsere Hinweise zum Datenschutz finden Sie hier: <http://www.rotop-pharmaka.de/datenschutz>

Haftungsausschluss/Disclaimer:
Diese Nachricht enthält vertraulich Informationen und ist ausschließlich für den Adressaten bestimmt. Jeder Gebrauch

durch Dritte ist verboten. Falls Sie die Daten irrtümlich erhalten haben, nehmen Sie Kontakt mit dem Absender auf und löschen Sie die Dateien auf Ihrem Computer und Ihren Datenträgern.

B-8 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, haben auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet.

B-9 Würdigung der Stellungnahmen

B-9.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

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

B-9.2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

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

C Gesamtbewertung

C-1.1 Krankenhausbehandlung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt A-1.2.2) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt A-1.2.3) 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.

C-1.2 Vertragsärztliche Versorgung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt A-2.2.2) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt A-2.2.3) 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 für die PET; PET/CT zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen die nach §135 Absatz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.