

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung:

Positronenemissionstomographie;

Positronenemissionstomographie/Computertomographie
beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Ergebnisse der die Aussetzung begründenden Studien.....	3
2.3	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	8
2.4	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	10
2.5	Gesamtbewertung.....	10
2.6	Erläuterungen zu einzelnen Änderungen der Anforderungen an die Qualitätssicherung.....	11
2.7	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Fazit.....	13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010¹ (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde unter anderem die Bewertung des Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen initialer Chemotherapie ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass durch laufende Studien nach deren Abschluss eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Insbesondere wurden die HD16- und HD18-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe als diese Erwartung begründend genannt² und der Beschluss auf eine Dauer von fünf Jahren befristet³. Da die Studien zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen waren, hatte der G-BA am 15. Februar 2015⁴ (Inkrafttreten: 16. Mai 2015) beschlossen, die Beschlussaussetzung erneut bis zum 31. Dezember 2021 (intermediäre und fortgeschrittene Stadien) bzw. 31. Dezember 2023 (frühe Stadien) zu verlängern. In den Tragenden Gründen zu diesem

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

2 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1415/2010-10-21_MVV-RL-PET-malig-Lymphome_TrG.pdf

3 Es ist anzumerken, dass die Befristung des genannten Beschlusses für eine Reihe von Anwendungsfeldern der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen Gültigkeit hatte und nicht auf den Zeitpunkt, zu dem Ergebnisse spezifischer Studien erwartet werden konnte, Bezug nahm. In dem nachfolgend genannten Beschluss zur Verlängerung der Aussetzung wurde dies präzisiert.

4 <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2197/>

Beschluss wurde dargelegt, dass die HD16-, 17- und 18-Studien noch immer maßgeblich zur Nutzenbewertung des Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadium anzusehen seien und Ergebnisse im Rahmen der verlängerten Aussetzung erwartet wurden.

Die Beratungen zu PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium hatte der G-BA 2018 bereits vor Ablauf der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen⁵ und unter Einbeziehung der Ergebnisse der HD18-Studie⁶ als wesentliche Grundlage eine Aufnahme der Methode in die vertragsärztliche Versorgung am 17. Mai 2018 (Inkrafttreten: 8. August 2018) beschlossen⁷.

Auf der Grundlage von vorab durch den Studienverantwortlichen übermittelten Informationen zur HD17-Studie zur PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären Stadium und der Vollpublikation zur HD16-Studie zur PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium⁸ hatte der G-BA die Beratungen dieser Verfahren vor Ablauf der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen⁹. Es liegt die abschließende Vollpublikation der HD17-Studie vor¹⁰.

Dem G-BA sind, auch aus regelmäßigen Aktualisierungsrecherchen während der Aussetzung der Beschlussfassung, keine weiteren, für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur Bewertung des Interim-Stagings bei Hodgkin-Lymphomen im frühen und intermediären Stadium bekannt.

2.2 Ergebnisse der die Aussetzung begründenden Studien

Die Ergebnisse der die Aussetzung und den nachfolgenden Einschluss des Interim-Stagings mit Hilfe von PET;PET/CT in fortgeschrittenen Stadien begründende HD18-Studie ist in den Tragenden Gründen zum Einschluss dargestellt⁷. Die weiteren die Aussetzung begründenden randomisierten Studien HD16⁸ und HD17¹⁰ für frühe bzw. intermediäre Stadien werden nachfolgend dargestellt. **Die die Aussetzung der Beschlussfassung in frühen Stadien begründende HD16 Studie** (Fuchs et al. 2019) ist eine multizentrische, randomisierte, parallele, kontrollierte offene Studie (Phase III) der German Hodgkin Study Group mit dem Ziel, Patientinnen und Patienten nach zwei abgeschlossenen Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin [syn. Adriamycin], Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) und anschließend negativem PET-Befund eine im Abstand von 4-6 Wochen folgende konsolidierende Radiotherapie zu ersparen und dadurch Spätfolgen der Bestrahlungstherapie zu vermeiden. PET-negative Patientinnen und Patienten wurden je nach Zuteilung in der Interventionsgruppe mit 20 Gy bestrahlt oder erhielten in der Kontrollgruppe keine Bestrahlungstherapie. Als weiteres Ziel der Studie sollte geprüft werden, ob ein positiver PET-Befund nach zwei ABVD-Zyklen einen Prognosefaktor für progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen und Patienten darstellt, die mit einer kombinierten Chemo-Radiotherapie behandelt wurden.

Erwachsene Patientinnen und Patienten (18-75 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie ein erstmalig diagnostiziertes und histologisch bestätigtes klassisches Hodgkin-Lymphom in den klinischen Stadien I und II oder ein nodulär Lymphozyten-prädominantes

5 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3070/2017-09-21_Wiederaufnahme-PET-HL.pdf

6 Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*, 2018;390(10114):2790-2802.

7 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3333/>

8 Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*, 2019;37(31):2835-2845.

9 <https://www.g-ba.de/beschluesse/4569/>

10 Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021; 22(2):P223-234.

Hodgkin-Lymphom in den Ann-Arbor-Stadien IB, IIA oder IIB, mit einer Lebenserwartung >3 Monate, ohne die folgenden Faktoren aufwiesen: große mediastinale Raumforderung ($\geq 1/3$ des Thoraxdurchmessers), extranodale Läsionen, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und ≥ 3 involvierte Regionen.

Die Patientinnen und Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in einem zentralisierten Verfahren der Interventions- und der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum, Alter (< bzw. ≥ 45 Jahre), Geschlecht, B-Symptomatik, Lokalisation (supra- oder infradiaphragmatisch), Albumin (< bzw. $\geq 4\text{g/dL}$), Vorhandensein einer initialen Raumforderung (< bzw. $\geq 5\text{cm}$). Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Studienärztinnen und Studienärzte waren bis zum Vorliegen des nach zentraler Begutachtung ermittelten Ergebnisses der PET-Untersuchung nach Abschluss der Chemotherapie hinsichtlich Gruppenzuordnung verblindet.

Die Patientinnen und Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe erhielten jeweils zwei Zyklen ABVD (ambulante Gabe in jeweils zwei Dosen an Tag 1 und 15), der zweite Zyklus begann an Tag 29. Eine PET-Untersuchung wurde nur durchgeführt, wenn die Patientinnen und Patienten eine Response aufwiesen, welche mittels bildgebender Verfahren beurteilt wurde (Restaging). Die PET wurde zwischen Tag 22 (bzw. frühestens 7 Tage nach Abschluss der letzten Chemotherapiegabe, falls diese verzögert erfolgte) und Tag 35 durchgeführt. Die PET-Ergebnisse wurden von einem verblindeten, interdisziplinären Panel mit Hilfe des Deauville-Scores (DS) ausgewertet. Ein DS von ≥ 3 wurde als positiv gewertet. Es handelt sich um einen konservativen Cut-off-Wert, um eine Untertherapie von Patientinnen und Patienten zu vermeiden, die möglicherweise von einer Bestrahlung profitieren können. Patientinnen und Patienten mit progressiver Erkrankung erhielten keine weitere Therapie im Rahmen der Studie. Response wurde unterteilt in komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR). Progression wurde definiert als Auftreten neuer Läsionen oder >25% Ausdehnung einer bereits vorhandenen Läsion während oder innerhalb von 3 Monaten nach der Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit negativem PET-Befund, die zur Bestrahlung zugeordnet wurden, erhielten gemäß eines auf der Basis des initialen Stagings zentralisiert erstellten Bestrahlungsplans eine Gesamtdosis von insgesamt 20 Gy verteilt auf 5 Fraktionen von je 1,8-2 Gy pro Woche.

Primärer Endpunkt war das PFS, definiert als Zeit vom Abschluss des initialen Stagings bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Therapie), Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Falls keines dieser Ereignisse auftrat, wurden das PFS zum Zeitpunkt der letzten Information über den Krankheitsstatus zensiert. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Anteil der PET-negativen Patientinnen und Patienten beim Restaging sowie Auftreten von sekundären malignen Neoplasien (SNM). Toxizität der Chemo-Radiotherapie wurde entsprechend den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Kriterien (Version 3.0) kodiert, hinsichtlich kausaler Beziehung zur Studientherapie eingeschätzt und deskriptiv ausgewertet. Nach einer Entscheidung der zuständigen Ethikkommission wurden Krankheitsprogression oder Rezidiv in der Gruppe der PET-negativen Patientinnen und Patienten (ohne Bestrahlungstherapie) als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft. Die Follow-up-Untersuchungen wurden im ersten Jahr nach 1, 3, 6 und 12 Monaten, ab dem zweiten Jahr in Abständen von sechs Monaten und ab dem fünften Jahr in jährlichen Abständen vorgenommen.

Für das primäre Studienziel wurde basierend auf vorhergehenden Studien eine Nichtunterlegenheitshypothese formuliert. Es wurde von einer klinisch nicht relevanten Unterlegenheit ausgegangen, wenn der Gruppenunterschied nach 5 Jahren nicht mehr als 10% betrug, ausgehend von einem PFS nach 5 Jahren von 94,6% in der Interventionsgruppe (d.h. PET-negativ, Strahlentherapie durchgeführt). Demnach wurde die Nichtunterlegenheit angenommen, wenn die obere Grenze eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls für das

Hazard Ratio (HR) unter 3,01 liegt. Die Analyse erfolgte mit einer Power von 80%, wenn 52 Ereignisse in der Gruppe der PET-negativen Patientinnen und Patienten eintraten, was die Rekrutierung von insgesamt 1150 Patienten erforderlich machte. Dieser Gesamtfallzahl lag die Annahme zugrunde, dass 66% aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten PET-negativ sind und 10-15% aus der Studie ausscheiden. Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse und univariaten Cox-Regressionsmodellen. Das zweite Studienziel wurde bei Patientinnen und Patienten mit positivem PET-Befund im Restaging, die zusätzlich Radiotherapie erhielten, im Vergleich zu PET-negativen Patientinnen und Patienten in der Radiotherapiegruppe mit Hilfe eines zweiseitigen log-rank-Tests geprüft. Die kumulative SNM-Inzidenz wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode unter Berücksichtigung von Todesfällen als konkurrierendes Risiko ausgewertet.

Die Analysepopulation für die Primäranalyse war die Per-Protokoll (PP) Population (als konservativer Analysedatensatz bei Nichtunterlegenheitsfragestellung, Ausschluss schwerwiegender Protokollverletzungen, Patientinnen/ Patienten mit negativem PET-Befund). Auswertungen der Intention-to-treat (ITT) Population wurden ergänzend dargestellt. Alle anderen Auswertungen erfolgten anhand der ITT-Population. Von der ITT-Analyse wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen sich die initiale Diagnose als falsch herausstellte und die vor dem PET-Befund ausschieden. Die Gesamtdauer der Studie wurde mit 10 Jahren angenommen (6 Jahre Rekrutierung, 4 Jahre Nachbeobachtung bis zur Erreichung der für die Analyse erforderlichen Anzahl der Ereignisse).

In die Studie wurden zwischen 2009 und 2015 insgesamt 1.150 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (575 je Gruppe). Davon wurden 11 Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung und weitere 132 Patientinnen und Patienten vor der zentralen PET-Auswertung ausgeschlossen, die meisten (N=110) aufgrund von fehlerhaften Diagnosen oder fehlerhaftem Staging. Damit waren PET-Befunde für 1.007 Patienten (87,6%) verfügbar, für die PP-Auswertung standen Daten von 952 Patientinnen und Patienten (83%) zur Verfügung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen nicht vor. 340 Patientinnen und Patienten wiesen ein positives PET auf (34%). Im Median waren die Patientinnen und Patienten mit negativem PET-Befund (PP-Datensatz, N=628, davon 300 ohne Bestrahlung) 39 Jahre alt, 43% waren Frauen. Das häufigste Krankheitsstadium war IIA (58%). Das mediane Follow-up betrug 47 Monate.

Die Anzahl der Ereignisse in der Gruppe mit Bestrahlungstherapie betrug 15 (frühes Rezidiv N=2, spätes Rezidiv >1 Jahr N=13), in der Gruppe ohne Bestrahlung traten 29 Ereignisse auf (Progression N=1, frühes Rezidiv N=9, spätes Rezidiv N=19). Das entsprach einem PFS nach 5 Jahren von 93,4% (95%-KI 90,4;96,5) in der Interventions- und 86,1% (95%-KI 81,4;90,9) in der Kontrollgruppe. Das HR zugunsten der Interventionsgruppe lag bei 1,78 (95%-KI 1,02;3,12), $p=0,04$). Damit zeigte sich die Vermeidung der Bestrahlung bei negativem PET-Befund als unterlegen gegenüber einer kombinierten Therapie. Die zusätzlichen Ereignisse in der Kontrollgruppe ließen sich vornehmlich auf Rezidive im vorgesehenen Bestrahlungsfeld zurückführen.

Die Anzahl der Todesfälle betrug insgesamt 8, vier in jeder Gruppe. Je vier Patientinnen/Patienten verstarben nach Krankheitsprogression bzw. Rezidiv und aufgrund von SMN. Insgesamt traten kumulativ 24 SNM auf, der Gruppenunterschied war nicht signifikant (HR 0,78, 95%-KI 0,35;1,75, $p=0,54$). Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls kein Unterschied.

Für das zweite Studienziel standen Daten von 693 Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die bestrahlt worden waren. PET-Positive wiesen initial signifikant häufiger eine Erkrankung im Stadium II und eine größere Tumorausdehnung (≥ 5 cm) auf. Das PFS nach 5 Jahren betrug in der PET-positiv-Gruppe 88,4% (95%-KI 84,2;92,6), in der PET-negativ-Gruppe 93,2% (95%-

KI 90,2;96,2), HR 1,71 (95%-KI 1,0;2,93), $p=0,047$). Wenn der Grenzwert für einen positiven PET-Befund auf DS 4 geändert wurde, zeigte sich, dass alle Fälle mit primärer Progression bei Patientinnen und Patienten mit einem DS 4 auftraten (adjustiertes HR 2,94 [95%-KI 1,63;5,31], $p<0,001$). Im Gesamtüberleben zeigte sich kein Gruppenunterschied. Daraus ergibt sich, dass insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit DS 4 im PET-Befund nach Bestrahlung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ereignissen abgeleitet werden kann (primäre Progression).

Bei insgesamt 282 (26%) aller Patientinnen und Patienten in der ITT-Analyse traten Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 auf, darunter am häufigsten Leukopenien (N=203) und Übelkeit/Erbrechen (N=47). Radiotherapie-assoziierte Grad 3 Ereignisse traten bei 19 der bestrahlten Patientinnen und Patienten auf (Dysphagie N=9 und Mukositis N=5); Grad 4 Ereignisse wurden nicht berichtet.

Die die Aussetzung in intermediären Stadien begründende Studie HD17¹⁰ zielt darauf ab, Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium mit zusätzlichen prognostisch ungünstigen Faktoren, die nach der Chemotherapie einen negativen PET-Befund aufweisen, eine konsolidierende Bestrahlungstherapie zu ersparen. Zudem wurde auch in dieser Studie die prognostische Aussagekraft eines positiven PET nach kombinierter Therapie für PFS untersucht.

Das grundlegende Design der HD17 entspricht dem der HD16 Studie. Es wurden therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18-60 Jahren eingeschlossen, die ein erstmalig diagnostiziertes und histologisch bestätigtes klassisches Hodgkin-Lymphom in den klinischen Stadien IA, IB oder IIA hatten und mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: a) mediastinale Raumforderung von $\geq 1/3$ des größten Thoraxdurchmessers, b) extranodale Region betroffen, c) Blutsenkungsgeschwindigkeit ≥ 50 mm/h ohne B-Symptome oder d) Blutsenkungsgeschwindigkeit ≥ 30 mm/h mit B-Symptomatik, ≥ 3 Lymphgebiete betroffen. Patientinnen und Patienten im Stadium IIB mit den Risikofaktoren c und d (aber ohne a und b) wurden ebenfalls eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG von ≤ 2 aufweisen, HIV-negativ sein und durften keine weiteren schwerwiegenden Erkrankungen aufweisen und eine Lebenserwartung von >3 Monaten haben.

Aufgrund des Risikoprofils der Population in intermediären Stadien in der HD17 Studie unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten ein „2+2“-Chemotherapieschema, bestehend aus zwei Zyklen eBEACOPP (eskalierte Dosis mit Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison), ergänzt mit der täglichen Gabe von G-CSF, an Tag 1 und 22, und darauf folgend zwei Zyklen ABVD beginnend mit Tag 22 des zweiten eskalierten eBEACOPP-Zyklus; der zweite ABVD-Zyklus wurde an Tag 29 verabreicht. Die verwendete Strahlendosis betrug 30 Gy, verteilt auf 1,8-2,0 Gy über jeweils 5 Tage pro Woche, beginnend 4-6 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Im Unterschied zur HD16 Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe eine Radiotherapie, auch wenn der PET-Befund negativ war und es musste nach der Chemotherapie eine komplette Response vorliegen.

Die Nichtunterlegenheitsschwelle wurde auf einen Wert von $<8\%$ -Punkte der oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls im PFS nach fünf Jahren festgelegt. Damit korrespondierte ein HR von 3,83 bei einer angenommenen PFS von 97% in der Interventionsgruppe. Um der Abhängigkeit des (relativen) HR vom absoluten PFS-Wert zu entsprechen, wurde für die Fallzahlberechnung der absolute Unterschied zwischen den Gruppen als robuster angenommen und in einer revidierten Formulierung der Studienhypothese vorgesehen, das Konfidenzintervall für verschiedene Typ-1-Fehler-Ausprägungen zu berechnen. Die Analyse erfolgte mit einer Power von 80%, wenn 35 Ereignisse in der Gruppe der PET-Negativen

eintraten. Hierfür war es notwendig, 1.100 Patientinnen und Patienten zu rekrutieren. Die Primäranalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse, der Gruppenunterschied zwischen dem durch den PET-Befund gesteuerten Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe mit kombinierter Chemoradiotherapie wurde mit einem einseitigen Test auf Nichtunterlegenheit auf einem Signifikanzniveau von 2,5% getestet. Wurde in diesem Test Nichtunterlegenheit festgestellt, wurde diese auch für den Vergleich der PET-negativen Studienarme mit und ohne Radiotherapie getestet. Die zweite Studienhypothese wird mittels Cox-Regressionsmodellen geprüft.

In die Studie wurden zwischen 2012 und 2017 insgesamt 1.100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (548 in der Kontrollgruppe, 552 in der PET-gesteuerten Gruppe). Davon wurden 4 Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung und weitere 117 vor der zentralen PET-Auswertung ausgeschlossen, die meisten (N=88) aufgrund von fehlerhaften Diagnosen oder fehlerhaftem Staging. Damit waren PET-Befunde für 979 Patientinnen und Patienten (89%) verfügbar, für die PP-Auswertung standen Daten von 905 Patientinnen und Patienten (82,3%) zur Verfügung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen nicht vor. 328 Patientinnen und Patienten wiesen ein positives PET auf (34%). Im Median waren die Patientinnen und Patienten 31 Jahre alt, 54% waren Frauen. Das häufigste Krankheitsstadium war IIA (68%). Das mediane Follow-up betrug 46 Monate.

In der primären Analyse auf Nichtunterlegenheit betrug das PFS nach fünf Jahren in der Standardtherapiegruppe (Chemotherapie mit anschließender Radiotherapie) 97,3% (95%-KI 94,5;98,7), in der PET-gesteuerten Gruppe 95,1% (95%-KI 92,0;97,0). Die absolute Differenz betrug 2,2% (95%-KI -0,9;5,3) und schloss somit die Nichtunterlegenheitsschwelle von 8% aus, d.h. die PET-gesteuerte Vermeidung der Bestrahlungstherapie erwies sich als nicht unterlegen gegenüber der kombinierten Therapiestrategie. Die Nichtunterlegenheit bestätigte sich auch im Vergleich der PFS in den Gruppen mit negativem PET-Befund (absolute Differenz 1,7%, 95%-KI -1,8;5,3). Die Gesamtzahl der Ereignisse war gering.

Für das zweite Studienziel standen Daten von 646 Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die bestrahlt worden waren. PFS war signifikant unterschiedlich zwischen den PET-Negativen (DS 1-2, N=318) und PET-Positiven (DS 3-4, N=328) (HR 3,03, 95%-KI 1,10;8,83, p=0,02). Wenn der Grenzwert für einen positiven PET-Befund auf DS 4 geändert wurde, verstärkte sich die prognostische Aussagekraft (HR 10,19, 95%-KI 4,16;25,00, p<0,0001), bei allerdings sehr breitem Konfidenzintervall. Im Gesamtüberleben zeigte sich kein Gruppenunterschied, nach fünf Jahren betrug das Überleben 98,3 bzw. 98,6%; insgesamt wurden 10 Todesfälle beobachtet.

Bei insgesamt 909 (86%) aller Patientinnen und Patienten in der ITT-Analyse traten Toxizitäten vom Grad 3 (N=176) oder 4 (N=733) auf. Die häufigsten hämatologischen unerwünschten Wirkungen waren Leukopenien (N=879) und Thrombopenien (N=315), sowie Infektionen (N=72) und Übelkeit/Erbrechen (N=67) bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen. Bei den bestrahlten Patientinnen und Patienten traten Radiotherapie-assoziierte Grad 3 oder 4-Ereignisse bei 41 Patientinnen und Patienten auf (davon Dysphagie N=29 und Mukositis N=9, jeweils ein Grad 4-Ereignis). Sekundäre Malignome wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten bei 7 Patientinnen und Patienten in der Standardgruppe und bei 8 Patientinnen und Patienten in der PET-gesteuerten Gruppe beobachtet. Die Langzeitfolgen der (vermiedenen) Bestrahlung lassen sich aufgrund der limitierten Nachbeobachtungszeit nicht beurteilen.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenem Stadium konnte in der HD18-Studie, wie in den Tragenden Gründen zum Einschluss des Interim-Stagings bei fortgeschrittenen Stadien dargestellt⁷, gezeigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 2 Zyklen einer eBEACOPP-Chemotherapie ausweislich eines negativen Befundes der PET; PET/CT ein gutes Therapieansprechen zeigten, eine verkürzte Therapie bzw. Therapiefortsetzung ausreicht. Somit war der Nutzen der PET;PET/CT, diese Patientinnen bzw. Patienten zu identifizieren, denen damit die Folgen der zusätzlichen Therapie erspart werden können, hinreichend belegt.

Bei Patientinnen und Patienten in frühen Stadien wurde in der HD16-Studie untersucht, ob nach einem Interim-Staging nach zwei Zyklen einer ABVD-Chemotherapie bei einem negativen PET; PET/CT-Befund auf eine nachfolgende konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann. Die Ergebnisse zeigten allerdings, dass in Bezug auf die zentrale Zielgröße des PFS erheblich schlechtere Ergebnisse resultierten, wenn aufgrund der PET; PET/CT-Ergebnisse auf die Radiotherapie verzichtet wurde. Weitere Ergebnisse der Studie zeigten jedoch, dass es mit Hilfe der PET; PET/CT gelingt, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die voraussichtlich von einer Intensivierung der Therapie profitieren (insbesondere DS 4 oder höher), sodass die PET; PET/CT hierzu genutzt werden kann. Zwar wurde eine Therapieintensivierung in der HD16-Studie nicht untersucht. Die Autoren verweisen diesbezüglich jedoch auf die Ergebnisse der EORTC/LYSA/FIL H10-Studie¹¹. Diese ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom im frühen und intermediären Stadium einschloss. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung im PFS, wenn Patientinnen und Patienten mit positivem PET-Befund nach zwei Zyklen ABVD eine Therapieeskalation mittels eBEACOPP in Kombination mit einer Strahlentherapie erhielten. Limitierend ist aufzuführen, dass die EORTC/LYSA/FIL H10-Studie eine gemischte Population aus frühem und intermediärem Stadium ohne Subgruppenanalysen betrachtete und außerdem ein in Deutschland nicht dem Standard entsprechende Behandlungsstrategie vorsah. Auf Nachfrage des G-BA konnte die Autorengruppe keine Subgruppenanalyse zur Verfügung stellen. Dennoch erscheint es aufgrund der Ergebnisse aus HD16 und EORTC/LYSA/FIL H10 sinnvoll, bei Patientinnen und Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium die Durchführung einer Interims-PET durchzuführen und bei positivem PET-Befund vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für eine Krankheitsprogression mit der Patientin oder dem Patienten über eine Therapieintensivierung zu beraten. Eine Intensivierung der Therapie ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im frühen Stadium und positivem PET-Befund bei einem DS \geq 4 erwägenswert. Denn für diese Patientengruppe lag im Ergebnis der HD16-Studie das PFS nach 5 Jahren bei 80,9%. Ein derart hoher Anteil an Krankheitsprogressionen erscheint aufgrund der in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms in den letzten Jahren erzielten Fortschritte nicht zufriedenstellend. Insgesamt ist der Nutzen der PET; PET/CT, Patientinnen und Patienten im frühen Stadium des Hodgkin-Lymphom bei erhöhtem Risiko zur Krankheitsprogression eine Therapieintensivierung anzubieten, damit hinreichend belegt.

In Bezug auf Patientinnen und Patienten in intermediären Stadien der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung wurde in der HD17-Studie, ähnlich der HD16-Studie, untersucht ob nach initialer Therapie, hier mit zwei Zyklen eBEACOPP- und zwei Zyklen ABVD-Chemotherapie, bei einem negativen Interim-PET;PET/CT-Befund auf eine nachfolgende konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann. Die Ergebnisse zeigten, in Bezug auf die zentrale Zielgröße PFS, eine Nichtunterlegenheit der Therapie, wenn abhängig von PET;PET/CT-Befunden auf eine Radiotherapie verzichtet wurde, ohne dass für andere Zielgrößen, insbesondere die

¹¹ André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*, 2017; 35:1786-1794.

Gesamtmortalität, eine Unterlegenheit festgestellt werden konnte. Somit ist der Nutzen der PET;PET/CT, diese Patientinnen bzw. Patienten zu identifizieren, denen damit die Folgen der zusätzlichen Radiotherapie erspart werden können, hinreichend belegt.

Der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit des **Interim-Stagings** mit Hilfe von PET; PET/CT sind im Ergebnis sowohl für frühe, als auch für intermediäre und für fortgeschrittene Stadien und damit für alle Krankheitsstadien des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen anzuerkennen.

Bezüglich des **Initialstagings** und des **Restagings** bei vorhandenem Resttumorgewebe beim Hodgkin-Lymphom hat der G-BA den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit der PET; PET/CT mit Beschlüssen vom 18.10.2018¹² sowie 21.10.2010¹ anerkannt. Auch ein Beschluss zum Nutzen und der medizinischen Notwendigkeit der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen (**inkl. Hodgkin Lymphom**) im Kindes- und Jugendalter wurde bereits gefasst (17.05.2018)¹³.

Das vom G-BA in Auftrag gegebene Sachverständigengutachten der German Hodgkin Study Group (von den Autoren publiziert am 13.07.2018)¹⁴ zum **Initialstaging** stützte die wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Aussagen der nationalen und internationalen Leitlinien zum Stellenwert der PET; PET/CT in der Initialdiagnostik des Hodgkin-Lymphoms. Die Diagnostik mittels PET; PET/CT ermöglicht die Detektion eines Knochenmarkbefalls mit hoher Sensitivität und Spezifität. Die im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie höhere Sensitivität einer Knochenmarkbeteiligung ist zudem für die Patientin oder den Patienten relevant, da der Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung die Prognose und das therapeutische Vorgehen bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen beeinflusst. Durch die PET; PET/CT kann in der Mehrzahl der Fälle auf eine für die Patientin oder den Patienten belastende invasive Untersuchung verzichtet werden. Dennoch kann in Zweifelsfällen eine histologische Sicherung sinnvoll sein, wobei die Ergebnisse der PET; PET/CT dann eine gezieltere Knochenmarkbiopsie ermöglichen. Da im Sachverständigengutachten Daten von drei Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe analysiert wurden, in denen Patientinnen und Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung untersucht wurden, deckt die Datenlage sowohl frühe, als auch intermediäre und fortgeschrittene Stadien der Erkrankung ab. In der zusammenfassenden Bewertung kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT zum Initialstaging bei Hodgkin-Lymphomen hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit gegeben ist¹².

Im Beschluss zur PET; PET/CT zum **Restaging** beim Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium nach abgeschlossener Chemotherapie (mit 8 Kursen BEACOPP) und vorhandenem Resttumorgewebe (mit einem Durchmesser von > 2,5 cm) kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit als hinreichend belegt anzusehen sind, wenn entschieden werden soll, ob eine Strahlentherapie folgen soll oder nicht. Dies soll vor allem einer Übertherapie mit der Gefahr von Sekundärmalignomen entgegenwirken. Die Realisierbarkeit dieses Nutzens setzt voraus, dass die PET in einer vergleichbaren Qualität durchgeführt wird, wie in den Studien, die dieser Bewertung zugrunde liegen.

In der Gesamtschau ist der G-BA in mehreren Beschlüssen gleichsinnig zu dem Ergebnis gekommen, dass der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit der PET; PET/CT sowohl für das **Initial-** als auch das **Interim-** als auch das **Restaging** beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen belegt ist. Da insofern inzwischen bei den wesentlichen Anwendungsgebieten beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit als belegt anerkannt werden konnten, geht der G-BA davon aus, dass auch Patientinnen und

¹² <https://www.g-ba.de/beschluesse/3530/>

¹³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/3340/>

¹⁴ Voltin C-A, 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, Ann Oncol*, 2018;29(9):1926-1931.

Patienten mit Hodgkin Lymphom in der Rezidivdiagnostik, von der PET; PET/CT profitieren. Bei einem Rezidiv kann von einer vergleichbaren Krankheitsaktivität ausgegangen werden wie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sodass die Diagnostik im Rezidiv derjenigen im Initialstaging sehr nahekommt.

Somit gilt der Nutzen der Methode beim Hodgkin Lymphom bei Erwachsenen für Staging-Untersuchungen sowohl für die Therapie von Ersterkrankungen als auch für die Therapie von Rezidiven als belegt. Insgesamt ist von einer weiteren, systematischen Erkenntnisgewinnung im Rahmen der Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG¹⁵) auszugehen, die auch die Grundlage der bisherigen Beschlüsse zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Anwendung der PET bzw. PET/CT beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen bilden. Die Versorgung findet zu einem relevanten Anteil im Rahmen dieser Studien statt.

Die hier vorliegende Entscheidung umfasst ausdrücklich nicht den Einsatz einer PET; PET/CT - Untersuchung in der Routine-Nachsorge nach Eintritt einer metabolischen Remission. Es gibt insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten von PET; PET/CT-Untersuchungen in der Nachsorge profitieren, solange kein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms besteht. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt nach Erreichen einer vollständigen Remission in der Nachsorge von asymptomatischen Patientinnen und Patienten auch bereits die konventionelle CT-Untersuchung nicht mehr, so lange kein klinischer Verdacht auf ein Rezidiv besteht (Empfehlung 11.6)¹⁶.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

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

Die Anwendung der PET; PET/CT beim Hodgkin-Lymphom kann ambulant erfolgen, ist für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und mithin auch in der vertragsärztlichen Versorgung notwendig.

2.5 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.3) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung

¹⁵ <https://www.ghsg.org/>

¹⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer: 018-029OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.

der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.4) zusammen. Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET; PET/CT beim Hodgkin-Lymphom 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 beim Hodgkin-Lymphom die nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.

2.6 Erläuterungen zu einzelnen Änderungen der Anforderungen an die Qualitätssicherung

Zu den Änderungen in § 3

Die in § 3 Absatz 1 vorgenommenen Änderungen korrigieren zuvor fehlerhafte Verweise.

Zu den Änderungen in § 5

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.

Zuvor wurden bereits für die Durchführung einer PET; PET/CT für die durch den G-BA aufgenommenen Indikation der fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphome (Interim-Staging) zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung festgehalten. Mit dem gegenständlichen Beschluss werden Indikationsbereiche der Hodgkin-Lymphome unter der Indikationsbezeichnung „Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen“ zusammengeführt.

Für diese Indikation sollen 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 werden die hierzu bereits bestehenden Regelungen des bisherigen § 7 der Anlage I Nummer 14 in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgegriffen und mit dem neuen § 5 für die neue Nummer 6 des § 1 Anlage I einheitliche zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung definiert. Diese gelten auch für die Indikation mit neuer Nummer 10 (Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen), für die der bisherige § 7 der Anlage I Nummer 14 galt.

Zu den Änderungen in § 7

Für den Einsatz der PET;PET/CT beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen und beim initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen werden mit § 5 Anforderungen an die Qualitätssicherung formuliert. Der bisherige § 7 entfällt.

2.7 Würdigung der Stellungnahmen

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

Einwände oder Änderungswünsche, die über den Stellungnahmegegenstand hinausgehen, werden zur Kenntnis genommen, führen aber nicht zu einer Änderung der Beschlussdokumente.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.10.2010	G-BA	Beschluss über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
19.02.2015	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
20.11.2020	G-BA	Wiederaufnahme der Beratungen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen oder intermediären Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie
22.04.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10.06.2021	UA MB	Anhörung sowie Auswertung und Würdigung der vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen für das Plenum
15.07.2021	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

5. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET; PET/CT beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen und Anlage III der MVV-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken