

**Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT zur
Rezidivdiagnostik bei Gliomen
mit hohem Malignitätsgrad
(III und IV)**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag D06-01D
Version 1.0
Stand: 25.02.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01D

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
2.1 Fragestellung des Berichts.....	2
2.2 Anmerkungen zu den Methoden des Berichtsplans.....	3
2.2.1 Allgemeine Anmerkungen zur Berichtsmethodik.....	3
2.2.2 Anmerkungen zu den Zielgrößen.....	5
2.3 Sonstige.....	6
2.4 Literaturverzeichnis.....	7
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	9
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	9
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomographie
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VOPT	Verification of Only Positive Testers

1 Dokumentation der Anhörung

Am 18.11.2009 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 09.11.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.12.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Fragestellung des Berichts

Die DGN weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die Eingrenzung der Zielsetzung des Berichts lediglich auf die Rezidiverkennung und lediglich auf die malignen Gliome nicht mehr zeitgemäß sei. Gerade durch die Aminosäure-PET sei mittlerweile ein Einsatz der PET auch bei niedriggradigen Gliomen und bei anderen Indikationen sinnvoll. Sie zählt in ihrer Stellungnahme die folgenden zusätzlichen Indikationen auf:

- *Darstellung der Tumorausdehnung und Bestimmung des Biopsieorts*
- *Bestrahlungsplanung*
- *Therapiekontrolle*
- *Maligne Transformation ehemals niedriggradiger Tumoren*

Diese Einwände betreffen die grundlegende Fragestellung des Berichts und sind somit Gegenstand der Beauftragung durch den G-BA. Die zuständige Themengruppe (heute: „Arbeitsgruppe“) des G-BA hat in ihrer Konkretisierung vom 11.03.2008 diesen Auftrag eindeutig auf die Rezidiverkennung höhergradiger Gliome (III und IV WHO) eingegrenzt. Das Institut wird die Arbeitsgruppe über diese Anregungen der DGN informieren. Der G-BA kann ggf. das Institut mit einer Erweiterung der Fragestellung bzw. mit neuen Indikationen beauftragen. Das Thema der Rezidiverkennung bei höhergradigen Gliomen bleibt jedoch auch als Einzelindikation sinnvoll bearbeitbar.

Sofern sich eine Studie auf Rezidive von malignen Gliomen bezieht, werden die oben genannten Indikationen selbstverständlich berücksichtigt.

Daher ergibt sich keine Konsequenz für den aktuellen Berichtsplan.

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die differenzierte Betrachtung der PET und PET/CT bei Hirntumoren im Gegensatz zu peripheren Tumoren nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Die Fusion der PET- und CT- bzw. MR-Daten im Bereich des Schädels sei relativ zuverlässig und die Unterschiede zwischen der integrierten PET/CT und fusionierten PET-

und CT-Bildern seien minimal. Klinische Studien, die die Unterschiede der PET und der PET/CT bei Hirntumoren untersuchen, seien deshalb wenig sinnvoll und bisher nicht erfolgt.

Ob die Fusion im Bereich des Schädels tatsächlich so zuverlässig ist, ist eine der Fragestellungen des Berichts. Da sich in Deutschland aktuell noch eine große Zahl von reinen PET-Geräten im Einsatz befindet [1], halten wir die Bewertung des Nutzens und der diagnostischen Güte von Stand-alone-Geräten im Vergleich zu integrierten PET/CT-Geräten durchaus für sinnvoll und notwendig. Wenn zu der Frage keine Studien identifiziert werden können, wird der Bericht zu dieser Unterscheidung keine Aussage treffen können.

Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.2 Anmerkungen zu den Methoden des Berichtsplans

In beiden Stellungnahmen fanden sich Kommentare, die sich auf die Methoden des Berichts beziehen. Diese sollen im Folgenden detailliert gewürdigt werden.

2.2.1 Allgemeine Anmerkungen zur Berichtsmethodik

Die DKG weist darauf hin, dass in der Methodik des Berichts lediglich die Stufen 2 und 5 des Schemas von Fryback und Thornbury [2] berücksichtigt werden, und schlägt vor, insbesondere auch die Stufen 3 und 4 (Auswirkungen im Hinblick auf das differenzialdiagnostische und therapeutische Denken des Behandelnden) im Rahmen der Studienbewertung zu berücksichtigen.

Die Stufen 3 und 4 nach Fryback & Thornbury beschreiben die Bewertung einer diagnostischen Maßnahme anhand der Surrogatzielgröße Managementänderung. Hierzu ist anzumerken, dass der vorläufige Berichtsplan vorsieht, die Managementänderungen unter den folgenden beiden Voraussetzungen in die Betrachtung des Berichts einzubeziehen (vgl. Abschnitt 4.1.2.3 des Berichtsplans):

- Eine Änderung lediglich im Patientenmanagement (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellt keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar. Es muss daher gleichzeitig sicher gestellt werden, dass direkt patientenrelevante Zielgrößen wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zumindest konstant bleiben.
- Änderungen im klinischen Management der Patienten, die sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte auswirken (wie z. B. Vermeidung von nebenwirkungsreichen Therapien, Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren, Zeitdauer bis zur Sicherung der Diagnose) werden ergänzend dargestellt.

Somit ergibt sich bezüglich der Berücksichtigung der Zielgröße Managementänderung keine Konsequenz für den Bericht.

Die DGN weist außerdem darauf hin, dass auch andere bildgebende Verfahren in der onkologischen Diagnostik (z. B. CT und MRT) nie anhand solch harter Kriterien geprüft wurden wie die PET. Dort habe alleine die verbesserte Bildqualität als Nutzenbeleg ausgereicht.

Die verbesserte Bildqualität alleine kann allenfalls als Surrogatendpunkt unbestimmter Validität betrachtet werden. Verschiedene Studien zeigen mittlerweile eindrucksvoll, dass trotz einer verbesserten Bildqualität falsch-positive und falsch-negative Resultate erzielt werden können, somit kann durch den Einsatz dieser neuen Technologie trotz verbesserter Bildqualität auch ein Schaden für die Patienten entstehen [3,4].

Aus der Art der Evaluation früherer bildgebender Verfahren ergibt sich keine Konsequenz für den aktuellen Bericht. Diese erfolgt anhand der Methoden des Instituts [5].

Zur allgemeinen Berichtsmethodik weist die DGN darauf hin, dass es nicht zielführend sei, die diagnostisch-therapeutische Einheit zu betrachten, da eine direkte Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte durch ein diagnostisches Verfahren nicht möglich sei.

Dieses Argument wurde im Rahmen der Anhörungen zu den bisher publizierten Berichten des Instituts zur PET mehrfach diskutiert und der Standpunkt des Instituts in einem methodischen Aufsatz ausführlich dargestellt [6]. Hier soll daher nur in aller Kürze darauf hingewiesen werden, dass die Forderung nach der integrierten Bewertung von Diagnostik und Therapie dem internationalen methodischen Standard entspricht [2,5,7,8]. Aktuelle Arbeiten u. a. auch aus Deutschland [9,10] belegen die Machbarkeit und Sinnhaftigkeit eines derartigen evaluativen Vorgehens insbesondere dann, wenn kein valider Goldstandard für die Diagnostik vorliegt. Beispielsweise heißt es in einem aktuellen Editorial der Zeitschrift JAMA:

„Diagnosis and treatment are so intimately linked that both should be part of the analysis of the utility of any diagnostic test.“ [11]

Somit ergibt sich bezüglich der Berücksichtigung der diagnostisch-therapeutischen Einheit als zu prüfende Intervention keine Konsequenz für den Bericht.

Die DKG weist darauf hin, dass die Therapie von Gliomen unter intensiver medizinischer Forschung stehe. Dies solle im Rahmen der Bewertung besonders berücksichtigt werden.

Uns ist bisher nicht bekannt, dass Therapien, die unter intensiver Forschung stehen, mit anderen Methoden bewertet werden könnten (oder sollten) als jene, für die die Forschung schon abgeschlossen ist. Denkbar wäre die Betrachtung von Lernkurven, welche jedoch weniger auf die Frage nach dem grundsätzlichen Nutzen eines Verfahrens, sondern vielmehr auf die Qualitätssicherung während der Anwendung abzielen.

Es ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

Die DGN kritisiert, dass die geforderten Eigenschaften heute nur von einem Bruchteil der Diagnose- und Therapieverfahren in der Krankenversorgung erfüllt und daher kein realistisches Szenario darstellen würden, um Fortschritte in der medizinischen Diagnostik verfügbar zu machen.

Demgegenüber steht jedoch eine ganze Reihe von Studien zur PET, die in einigen Indikationen in anderen Krankheitsbildern die geforderten Kriterien erfüllen und den Nutzen der PET auch belegen können [3,4,12].

Es ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

Die DKG weist darauf hin, dass sie die vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I und II nicht für sachgerecht und konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA hält. Dadurch könne insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 19.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

Studien der Evidenzstufe III und IV laut G-BA [8] sind jedoch:

- „Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen“

und

- „Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen“.

Sie stellen explorative Designs dar, die allenfalls im Rahmen der (Weiter-)Entwicklung diagnostischer Verfahren sinnvoll sein könnten. Beide Gruppen von Studientypen liefern keine Ergebnisse, aus denen verlässliche Daten – weder zur diagnostischen oder prognostischen Güte noch zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden – ableitbar wären.

Es ergibt sich daher keine Konsequenz für den Berichtsplan.

2.2.2 Anmerkungen zu den Zielgrößen

Die DKG weist darauf hin, dass auch die prognostische Güte einen patientenrelevanten Faktor hinsichtlich der Lebensqualität darstelle, und regt deshalb an, diese explizit in die Betrachtungen aufzunehmen.

Dazu ist zu sagen, dass sie zum einen bereits im Rahmen der Fragestellung 2 des Berichts betrachtet wird (Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte; Abschnitt 4.2 des

Berichtsplans). Dass die prognostische Güte einen patientenrelevanten Faktor darstellt, ist unbestritten. Ob eine erhöhte prognostische Güte allerdings immer mit einem Gewinn an Lebensqualität, oder manchmal auch mit einem Verlust, einhergehen kann, war Gegenstand intensiver Diskussionen mit den Patientenvertretern. Je nachdem, ob eine effektive Therapie vorliegt oder nicht, kann sie für die Patienten sowohl von Nutzen als auch von Schaden sein. Daher wird sie im Rahmen dieses Berichts zwar dargestellt, aber lediglich als Surrogatendpunkt betrachtet.

Bezüglich der Betrachtung der prognostischen Güte der PET ergibt sich daher keine Konsequenz für den Berichtsplan.

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die PET-Diagnostik häufig als Add-on zum bestehenden diagnostischen Work-up durchgeführt werde. Daher sei es ausreichend, nur bestimmte diskordante Fälle auszuwerten.

Ein solches Vorgehen ist im vorläufigen Berichtsplan bereits vorgesehen, sowohl für die Nutzenbewertung (sogenanntes „Anreicherungsdesign“) als auch für die Bewertung der diagnostischen Güte (Diskordanzstudien oder VOPT-Design). Einschränkend wird lediglich gefordert, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenzstandard untersucht worden sind.

Es ergibt sich keine Konsequenz für den Berichtsplan.

2.3 Sonstige

Eine Stellungnahme enthält den Hinweis, dass in sogenannten S3-Leitlinien systematische Reviews als Grundlage der Empfehlung erstellt oder recherchiert worden sein können.

Diesem Hinweis wird insofern entsprochen, als im Rahmen einer orientierenden Leitlinienrecherche versucht werden wird, solche Evidenz zu berücksichtigen, sofern diese aus der Leitlinie selbst oder entsprechend referenzierten Publikationen zu entnehmen ist.

Hierzu wurde in Abschnitt 4.3.2 des Berichtsplans ein Spiegelstrich zur Suche nach systematischen Übersichten, die im Rahmen der Leitlinienerstellung durchgeführt wurden, ergänzt.

2.4 Literaturverzeichnis

1. PET e.V. PET(/CT)-Einrichtungen [online]. [Zugriff: 24.02.2010]. URL: http://www.petev.de/pet_einrichtungen.html.
2. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
3. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC et al. Positron Emission Tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 221-228.
4. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315): 1388-1393.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 14.07.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
6. Scheibler F, Raatz H, Suter K, Janßen I, Großelfinger R, Schröer-Günther M et al. Nutzenbewertung der PET bei malignen Lymphomen: Standpunkt des IQWiG. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 1-5.
7. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
9. Dührsen U, Hüttmann A, Jöckel KH, Müller S. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas--the PETAL trial. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(11): 1757-1760.
10. German Hodgkin Study Group. Studien und Protokolle: D18 für fortgeschrittene Stadien [online]. 2008 [Zugriff: 17.06.2009]. URL: <http://www.klinisches-studienzentrum.de/ghsg/de/trial/264>.
11. McNutt RA, Livingston EH. Evidence-based medicine requires appropriate clinical context. *JAMA* 2010; 303(5): 454-455.

12. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(9): 1721-1727.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	Bockisch, Andreas, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Grünwald, Frank, Prof. Dr. med.	nein	nein	ja	ja	nein	ja
	Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Langen, Karl-Josef, Prof. Dr. med.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	Schlottman, Nicole, Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Brenske, Michael, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	A 2
A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	A 14

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Bockisch, Andreas, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.

Grünwald, Frank, Prof. Dr. med.

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.

Adresse:

Prof. Dr. med Dr. rer. nat. Andreas Bockisch

DGN e. V.

Nikolaistr. 29

37073 Göttingen



EINGEGANGEN
17. Dez. 2009

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

DGN e.V. c/o vokativ GmbH • Nikolaistr. 29 • D-37073 Göttingen

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen**

- Stellungnahme zum Vorbericht D06-01D

Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki

Dillenburg Straße 27

51105 Köln

DGN e.V.

Nikolaistr. 29

D - 37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.551.48857-401

Tel. (Presse): +49.551.48857-402

Fax: +49.551.48857-79

e-mail: office@nuklearmedizin.de

Internet: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

14. Dezember 2009

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan D06-01D (Version 1.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Gelegenheit, zu dem genannten Berichtsplan in der vorliegenden Version vom 9. November 2009 Stellung nehmen zu können, den Sie zur öffentlichen Diskussion gestellt haben. Für die weitere Bearbeitung des Berichtsplans bitten wir, die folgende Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zu berücksichtigen.

Die Zielsetzung des vorliegenden Berichtsplans zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT bei der Diagnostik von Hirntumoren ist unseres Erachtens nicht mehr zeitgemäß, da diese ausschließlich auf die Rezidivdiagnostik von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad mit der FDG-PET ausgerichtet ist. In den letzten 10 Jahren hat jedoch die PET mit radioaktiv markierten Aminosäuren sowohl bei der Primärdiagnostik als auch bei der Rezidivdiagnostik von zerebralen Gliomen einen zunehmenden Stellenwert erreicht und bei den klinischen Fachdisziplinen großes Interesse gefunden, die mit der Behandlung dieser Patienten konfrontiert sind. Die Tatsache, dass der Bundesausschuss die Fragestellung auf die Rezidivdiagnostik von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad eingeschränkt hat, ist darauf zurückzuführen, dass die Rezidivdiagnostik mit der FDG-PET auf der Basis früherer Konsensusberichte als der wichtigste klinische Beitrag der PET in der Hirntumordiagnostik angesehen wurde. Gliome mit niedrigem Malignitätsgrad wurden bei diesen Betrachtungen nicht berücksichtigt, da diese kein FDG anreichern. In der Konsensuskonferenz von 1997 spielte die Diagnostik mit radioaktiv markierten Aminosäuren wegen der mangelnden Verfügbarkeit noch eine sehr untergeordnete Rolle [16].

Diese Situation hat sich in den letzten 10 Jahren grundlegend geändert. Eine Reihe von Universitätskliniken konnten Zyklotronzentren mit radiochemischen Labors einrichten, die die Verfügbarkeit von kurzlebigen Aminosäuren wie C-11-Methionin (MET) für die klinische Diagnostik gewährleisten [3, 7, 11, 13, 15, 55]. Des Weiteren konnte die F-18 markierte Aminosäure F-18-Fluorethyltyrosin validiert und klinisch etabliert werden, die eine Anwendung

der Aminosäure-PET im Satellitenkonzept ermöglicht [5, 6, 17, 20, 24, 31, 32, 37-39, 41, 43, 45, 49, 50, 53-57]. Die Aminosäure-PET ist damit zu einem diagnostischen Verfahren geworden, welches für die Versorgung von Hirntumorpatienten in Deutschland in zunehmendem Maße zur Verfügung steht.

Die Einschränkung des Berichtsplans auf die Rezidivdiagnostik von hochgradigen Gliomen ist im Hinblick auf die Entwicklung und zunehmende Anwendung der Aminosäure-PET bei Hirntumoren nicht mehr angemessen und lässt wichtige Einsatzgebiete der PET bei dieser Erkrankung außer Betracht. Im Berichtsplan wird zwar auf Seite 15 (erste Zeile) darauf hingewiesen, dass bei der Sichtung neuerer Arbeiten weitere Indikationen identifiziert und im Rahmen der Rezidivdiagnostik betrachtet werden können.

Ein Einschluss der Primärdiagnostik von zerebralen Gliomen, bei der die Aminosäure-PET heute in entscheidendem Maße zur Diagnostik und Therapieplanung von zerebralen Gliomen beitragen kann, ist hier im Sinne einer besseren und effizienteren Versorgung der betroffenen Patienten angebracht.

Daher schlagen wir vor, den Titel des Berichtsplans den geänderten Gegebenheiten anzupassen und wie folgt zu ändern:

**„Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT
zur Primär- und Rezidivdiagnostik bei zerebralen Gliomen,,**

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die Kritik der DGN an der Methodik des Berichtsplans, insbesondere der Verknüpfung von diagnostischer und therapeutischer Strategie sowie die Forderung der Evidenzklassifizierung diagnostischer Methoden nach Stufe I des G-BA, wurde in früheren Stellungnahmen der DGN zur den Berichtsplänen D06-01B und D06-01C ausführlich dargelegt (s. unsere Schreiben vom 7. Juli 2009, Anlage 2a, und 29. September 2009, Anlage 2b). Die geforderten Kriterien werden heute nur von einem Bruchteil der Diagnose- und Therapieverfahren in der Krankenversorgung erfüllt und stellen kein realistisches Szenario dar, um Fortschritte in der medizinischen Diagnostik verfügbar zu machen. Daher weisen wir auch an dieser Stelle noch einmal darauf hin, dass eine verbesserte und effizientere Versorgung der Patienten damit um Jahre verzögert wird.

Wir verweisen außerdem auf die drei Stellungnahmen der Bundesärztekammer (BÄK) zur Arbeitsweise des IQWiG, konkret zum Methodenpapier des IQWiG in den Entwurfsversionen 1.0, 2.0 und 3.0 (www.bundesaerztekammer.de/downloads/StellIQWiGMethoden2004.pdf, www.bundesaerztekammer.de/downloads/stelliqwigmethodenokt2006.pdf und www.bundesaerztekammer.de/downloads/StellIQWiGMethodenpapier3.0.pdf, s. Anlagen 3a, 3b, 3c).

Sie stellt zur Entwurfsversion 2.0 unter anderem fest:

„... Es entsteht der Eindruck, das IQWiG stelle bei seinen Assessments den Kollektivnutzen der Bevölkerung über den Individualnutzen bzw. die Gesundheit individueller Patienten. Dies mag zwar eine politisch gewollte, gleichwohl noch begründungsbedürftige Maßgabe darstellen, der hierbei angeführte Begriff der Verteilungsgerechtigkeit bleibt allerdings unklar ...“

„... Bei den gesundheits-ökonomischen Analysen stehen offensichtlich die Perspektive der GKV und damit die Interessen der Kostenträger im Vordergrund ...“

Hinsichtlich der Auswahl und Qualifikation externer Gutachter führt sie aus:

„... Ebenfalls noch nicht ausreichend transparent und auch weder hinreichend genau noch eindeutig erscheint die Darstellung der Auswahl und der konkreten Beteiligung von

externen Sachverständigen und Peer Reviewern bei der Erstellung von Assessments ...“

„... Die Anforderungen an gesundheitsökonomische Studien hinsichtlich Datenumfang, Zeithorizont, Übertragbarkeit etc. erscheinen überaus anspruchsvoll ... Die solchermaßen eng fixierten Beschränkungen von Analysemöglichkeiten sollten zugunsten breiterer, international üblicher Optionen überdacht werden ...“

Zur Entwurfsversion 3.0 führt sie aus:

„... Bei der Beurteilung diagnostischer Verfahren sollte stärker auf den Informationswert (Stufen 2 und 3 nach Fryback und Thronbury [1991]) abgehoben werden ...“

Die wesentlichen Vorbehalte der DGN werden demnach durch die BÄK ebenfalls kritisch angemerkt.

Wir betonen erneut, dass der Wert eines Verfahrens für die klinische Praxis und die allgemeine Krankenversorgung am besten zu beurteilen ist, wenn analog zur Erstellung einer klinischen Leitlinie ein interdisziplinäres Expertengremium den aktuellen Stand des Wissens bewertet und unter Berücksichtigung aller Evidenzklassen graduierte Empfehlungen bei realistischen klinischen Szenarien erstellt.

Außerdem erinnern wir daran, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass die MRT anderen bildgebenden Verfahren wie etwa der CT überlegen ist (s. Abschnitt 1.7 „Konventionelle Diagnostik: CT und MRT“ des Berichtsplans D06-01D). Es gibt keinen Vergleich, der zeigt, dass die MRT bzgl. OP-Komplikationen, Langzeitüberleben etc. besser ist. Betrachtet man die Entwicklung der mittleren Überlebenszeit bei Glioblastomen, so hat kein diagnostisches Verfahren, sei es CT oder MRT, das Überleben der Patienten entscheidend beeinflusst. Somit scheint die Empfehlung einzig auf der offensichtlich besseren Bildqualität der MRT gegenüber der CT zu basieren.

Im Hinblick auf die geänderte Zielsetzung sollten in Kapitel 1 „Hintergrund“ des Berichtsplans auch die Gruppe der niedriggradigen Gliome berücksichtigt werden (s. Tabelle 1, S. 10 des Berichtsplans D06-01D).

Die differenzierte Betrachtung von PET und PET-CT, die im Berichtsplan ausführlich behandelt wird, spielt bei Hirntumoren im Gegensatz zu peripheren Tumoren nur eine sehr untergeordnete Rolle. Die Fusion der PET und CT bzw. MR Daten im Bereich des Schädels ist relativ zuverlässig und die Unterschiede zwischen der PET-CT und fusionierten PET – CT sind minimal. Klinische Studien, die die Unterschiede der PET und der PET-CT bei Hirntumoren untersuchen, sind deshalb wenig sinnvoll und unseres Wissens bisher nicht erfolgt. Insofern wird die Analyse der Literatur unter diesem Gesichtspunkt wenig ergiebig sein.

Es ist nicht verständlich, warum in den herangezogenen Studien andere Gliome als WHO Grad III oder IV einen Anteil von 20% nicht überschreiten dürfen (s. Abschnitt 4.1.2.1 „Population“ des Berichtsplans D06-01D). Die meisten Studien differenzieren zwischen höhergradigen und niedriggradigen Gliomen und behandeln diese getrennt oder aber es wird deren Abgrenzung untersucht. Die Rezidivdiagnostik beschäftigt sich unter anderem auch mit der sehr wichtigen Frage einer malignen Transformation eines ehemals niedriggradigen Tumors zu einem höhergradigen. Ein grundsätzlicher Ausschluss dieser Studien würde dementsprechend wesentliche Informationen vernachlässigen.

Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Im Folgenden möchten wir im Hinblick auf die von uns vorgeschlagene Änderung der Zielrichtung des Berichtsplans wichtige Indikationen der Aminosäure-PET für die klinische Diagnostik von Hirntumoren hervorheben.

Darstellung der Tumorausdehnung und Bestimmung des Biopsieorts

Die Differenzierung des Tumors vom umgebenden Ödem mit der MRT ist bei zerebralen Gliomen nicht zuverlässig, insbesondere bei Tumoren, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Das Potenzial der MET-PET zur verbesserten Darstellung der Ausdehnung von zerebralen Gliomen im Vergleich zur MRT ist seit über 20 Jahren bekannt und konnte in zahlreichen Biopsie-kontrollierten Studien dokumentiert werden [1, 10, 14, 15, 26, 30, 48, 59]. Eine neuere Übersichtsarbeit berichtet, dass in der Literatur insgesamt 706 biopsiekontrollierte MET PET Untersuchungen vorliegen, die die Aussagekraft der Methode zum Nachweis der Tumorausdehnung dokumentieren [28]. Eine hohe Aussagekraft zur Tumorausdehnung konnte auch für die F-18-markierte Aminosäure FET nachgewiesen werden [5, 6, 17, 20, 52, 55]. In einer biopsiekontrollierten Studie mit 31 Patienten fand sich bei ausschließlicher Beurteilung mit der Tumorausdehnung mit der MRT in tumorverdächtigen Hirnarealen anhand der Probebiopsie nur in 53 % der Fälle Tumorgewebe, während durch zusätzlichen Einsatz der FET-PET in 94 % der Fälle Tumorgewebe nachgewiesen werden [31]. Die hervorragende Aussagekraft zur Beurteilung der Tumorausdehnung ist somit für diese beiden Aminosäuren sehr gut belegt. In spezialisierten Zentren wird die Aminosäure-PET heute bereits als unentbehrlicher Teil der Primärdiagnostik zerebraler Gliome angesehen, die für die Planung aller therapeutischer Verfahren von hohem Wert ist [18, 19, 21].

Dies spiegelt sich auch in der Rolle des Verfahrens bei der Bestimmung eines repräsentativen Biopsieortes wider. Zerebrale Gliome sind sehr heterogen und können aus nekrotischen Arealen und Tumorgewebe verschiedener Malignitätsgrade bestehen [9, 10]. Neuere Studien bestätigen, dass die Kontrastmittelanreicherung in der MRT ein relativ unzuverlässiges Malignitätskriterium bei zerebralen Gliomen darstellt [47]. Die MET-PET hat sich in zahlreichen Studien als sehr hilfreich erwiesen, innerhalb eines Glioms den optimalen Biopsieort zu identifizieren und damit die Zahl der Fehlbiopsien zu reduzieren, die für den Patienten ein erhebliches Risiko darstellen. [33-36, 48]. Ähnliche Ergebnisse konnten inzwischen auch für die FET PET dokumentiert werden [32].

Bestrahlungsplanung

Die verbesserte Darstellung der Ausdehnung zerebraler Gliome wird zunehmend als Verfahren zur Optimierung der Bestrahlungsplanung von zerebralen Gliomen eingesetzt [11, 12, 23, 25, 28, 29, 34-37, 46, 52-54]. Die Unterschiede in der Darstellung der Tumorausdehnung mit der Aminosäure-PET im Vergleich zur MRT zwingt hier zu einem Umdenken, da die auf der MRT basierende Bestrahlungsplanung bei einem großen Teil der Patienten das Tumolvolumen nicht korrekt erfasst [11, 12]. Bei einer Optimierung des Zielvolumens auf das tatsächliche Tumorgewebe können die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie wesentlich verringert und die Dosis im Tumor gesteigert werden. Erste Untersuchungen zum Einsatz der Aminosäure-Bildgebung bei der Bestrahlungsplanung von Patienten mit rezidivierenden Gliomen ergaben signifikant längere Überlebenszeiten (Median 9 Monate) als bei ausschließlich CT/MR basierter Bestrahlungsplanung (Median 5 Monate) [11, 12]. Die Aminosäure FET wird ebenfalls bereits in mehreren Zentren für die Bestrahlungsplanung eingesetzt [46, 52-54].

Des Weiteren werden Rezidive von malignen Gliomen vorwiegend in Tumorregionen auftreten, die vor Beginn der Bestrahlung eine hohe Aminosäureanreicherung aufweisen. Dies gilt als überzeugendes Argument, eine Dosisescalation auf diese Areale zu fokussieren [22, 25, 46, 53]. Erste Ergebnisse zur prognostischen Wertigkeit einer FET-PET-adaptierten lokalen Dosissteigerung auf Basis einer Intensitätsmodulation (IMRT) bei der Glioblastomtherapie im Universitätsklinikum Aachen sind in Kürze zu erwarten.

Die Problematik der optimalen Definition des Tumolvolumens in der Strahlentherapie zerebraler Gliome macht die Unangemessenheit der Forderung der Evidenzklassifizierung diagnostischer Methoden nach Stufe I des G-BA besonders deutlich. Wird hier vor Einsatz eines optimierten Bildgebungsverfahrens der Nachweis gefordert, dass sich das Überleben der Patienten durch den Einsatz des Bildgebungsverfahrens tatsächlich verlängert, so ist bei diesem

schwerwiegenden Krankheitsbild davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patienten mehrere Jahre auf der Basis einer unzureichenden Bildgebung einer Fehlbestrahlung ausgesetzt werden. Dies ist ethisch nicht vertretbar und erfüllt aus unserer Sicht den Tatbestand einer durch die Verantwortungsträger angeordneten Körperverletzung.

Es ist paradox, dass auf der einen Seite enorme Finanzmittel aufgewendet werden, um die Bestrahlungstechnik zu optimieren. Andererseits können Bildgebungsverfahren, die die notwendige Voraussetzung für eine exakte Lokalisation der biologisch relevanten Tumorteile zerebraler Gliome darstellen, durch absurde Qualitätskriterien nicht zum Einsatz kommen.

Rezidivdiagnostik

Die Unterscheidung eines Gliomrezidivs von unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen ist mit der konventionellen MRT schwierig, da sowohl ein erneutes Tumorwachstum als auch nekrotisches Gewebe nach Strahlen- oder Chemotherapie mit einer pathologischen Kontrastmittelanreicherung einhergehen. Häufig kann nur durch wiederholte Kontrolluntersuchungen bei eindeutiger Wachstumstendenz der Verdacht eines Rezidivs erhärtet werden.

Der Stellenwert der FDG PET bei der Rezidivdiagnostik von zerebralen Gliomen ist in zahlreichen Studien belegt [8]. Die Aminosäure-PET ist der FDG PET bei dieser Fragestellung jedoch überlegen, da der Tumor mit höherem Kontrast vom normalen Gewebe abgegrenzt wird und es deutlich seltener zu unspezifischen Anreicherungen kommt [22, 24, 27, 37, 39, 42]. In den PET-Zentren, die über radioaktive Aminosäuren verfügen, wird deshalb die FDG PET in der Hirntumordiagnostik kaum noch eingesetzt. In einer Literaturübersicht wird die kumulative Sensitivität der MET PET zur Differenzierung von Tumorrezidiv und Radionekrose mit 100 % angegeben bei einer Spezifität von 72 % [48]. Für die FET PET wird in mehreren Studien eine Sensitivität und Spezifität von 90 – 100 % zur Differenzierung von Tumorrezidiv und Radionekrose berichtet [40, 42, 44]. Damit ist die hohe Aussagekraft der MET PET und FET PET hinsichtlich der Fragestellung, die im Zentrum des vorliegenden Berichtsplans steht, gut belegt.

Therapiekontrolle

Bei der MRT und der CT werden durch die Beobachtung von Größenveränderungen oder Veränderungen in der Kontrastmittelanreicherung Rückschlüsse auf das Ansprechen eines Tumors gezogen. Diese Informationen sind jedoch sehr unzuverlässig. Bei bis zu 50 % der Patienten wird eine Pseudoprogression beobachtet, die zu schwerwiegenden Fehlbehandlungen führen kann [2, 4]. Die bisherigen Ergebnisse mit MET PET und FET PET deuten übereinstimmend darauf hin, dass bei Gliomen eine Reduktion der Aminosäureaufnahme ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie vorhersagt und ein Anstieg der Aminosäureanreicherung mit einer Progression des Tumors korreliert [39, 41, 48, 51, 58].

Multicenterstudien

Zurzeit werden zwei Multicenterstudien zur klinischen Wertigkeit der FET PET in der Hirntumordiagnostik durchgeführt:

Nationales Verbundprojekt Gliome:

Interdisziplinäre Neuro-Onkologie, molekulare Diagnostik und neue Therapieansätze:

Anwendungsbeobachtungen mit FET PET zur Quantifizierung von Therapieeffekten nach Mikrochirurgie, perkutaner Strahlentherapie und Chemotherapie von Glioblastomen.

Nationales Verbundprojekt Gliome:

Interdisziplinäre Neuro-Onkologie, molekulare Diagnostik und neue Therapieansätze:

Klinische Signifikanz und molekulare Korrelate der O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- PET in Kombination mit Perfusions-gewichteter MRT bei Patienten mit niedergradigen Gliomen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Christian la Fougère
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

LMU Klinikum der Universität München
Marchioninstr. 15, D-81377 München
Email: christian.lafougere@med.uni-muenchen.de
Tel.: 089 7095 4646 / -4650, Fax: 089 7095 7646


Weitere Anmerkungen

Auf eine Auflistung der grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten aus diesem Bereich wurde verzichtet.

Zur Beurteilung der Bedeutung der Aminosäure PET für die Hirntumordiagnostik sind im Anhang klinische Ansprechpartner aus der Neurologie, Neurochirurgie und Strahlentherapie genannt, die Erfahrungen in der diagnostischen Anwendung dieses Verfahrens haben und die Relevanz im klinischen Entscheidungsprozess gut beurteilen können (s. Anlagen 5).

Wir bedanken uns für die Berücksichtigung unserer Anmerkungen für die weitere Bearbeitung des vorläufigen Berichtsplans.

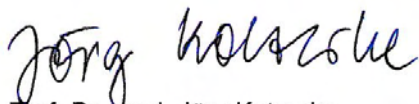
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Bockisch
Präsident der DGN e.V.

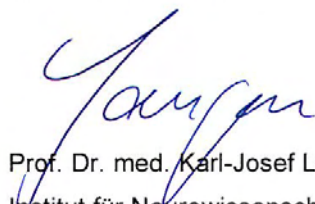


Prof. Dr. med. Frank Grünwald
stellv. Präsident der DGN e.V.



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Schriftführer und

Vorsitzender des Ausschusses Positronen Emissions Tomographie (PET) der DGN e.V.



Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen
Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich
Mitglied der DGN e.V.

Anlagen 1)

- Anlage 1a: Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Berichtsplan
- Anlage 1b: Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. Dr. A. Bockisch
- Anlage 1c Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. F. Grünwald
- Anlage 1d: Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. J. Kotzerke
- Anlage 1e: Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. K.-J. Langen

Anlagen 2)

- Anlage 2a: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan (vorläufige Version) D06-01B (Version 0.1) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf und Halstumoren 7. Juli 2009
- Anlage 2b: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan (vorläufige Version) D06-01C (Version 1.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom vom 29. September 2009

Anlagen 3)

- Anlage 3a: Schreiben der Bundesärztekammer Entwurf vom 01.11.2004 an Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hier: „Methoden und Verfahrensordnung“,
- Anlage 3b: Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Methodenpapier des IQWiG Entwurfsversion 2.0 in der Fassung vom 28.09.2006, Oktober 2006
- Anlage 3c: Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Methodenpapier des IQWiG Entwurfsversion 3.0 in der Fassung vom 15.11.2007

Anlagen 4)

- Zitierte Literatur

Anlagen 5)

- Zusammenstellung klinischer Ansprechpartner



DGN e.V.
Nikolaistr. 29
D - 37073 Göttingen
Tel. (Mitglieder): +49.551.48857-401
Tel. (Presse): +49.551.48857-402
Fax: +49.551.48857-79
e-mail: office@nuklearmedizin.de
Internet: www.nuklearmedizin.de

Anlagen 4: Zitierte Literatur

zur Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Berichtsplan D06-01D (Version 1.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

1. Bergstrom M, Collins VP, Ehrin E, et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1983;7:1062-1066.
2. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453-461.
3. Braun V, Dempf S, Weller R, Reske SN, Schachenmayr W, Richter HP. Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data -- results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:777-782; discussion 782.
4. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007;82:81-83.
5. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med* 2007;48:519-527.
6. Floeth FW, Sabel M, Stoffels G, et al. Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions. *J Nucl Med* 2008;49:730-737.
7. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:516-524.
8. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S.
9. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* 1997;38:1459-1462.
10. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* 1996;78:1098-1106.
11. Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:511-519.

12. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:64-74.
13. Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998;50:1316-1322.
14. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998;39:778-785.
15. Kracht LW, Miletic H, Busch S, et al. Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res* 2004;10:7163-7170.
16. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald F, Herholz K, Larisch R. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Der Nervenarzt* 1998;69:1045-1060.
17. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol* 2006;33:287-294.
18. Langen KJ, Pauleit D, Weckesser M, Steiger HJ. Nuklearmedizinische Bildgebung in der Neuroonkologie. *Nervenheilkunde* 2009;28:683-688.
19. Langen KJ, Stoffels G. Hirntumoren. *Nuklearmediziner* 2007;30:204-211.
20. Langen KJ, Stoffels G. O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) in der Diagnostik von Hirntumoren. *Nuklearmediziner* 2009;32:135-141.
21. Langen KJ, Tatsch K, Grosu AL, Jacobs AH, Weckesser M, Sabri O. Diagnostics of cerebral gliomas with radiolabeled amino acids. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:55-61.
22. Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D, et al. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:479-485.
23. Levivier M, Massager N, Wikler D, et al. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. *J Nucl Med* 2004;45:1146-1154.
24. Mehrkens JH, Popperl G, Rachinger W, et al. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. *J Neurooncol* 2008;88:27-35.
25. Miwa K, Matsuo M, Shinoda J, et al. Simultaneous integrated boost technique by helical tomotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme with 11C-methionine PET: report of three cases. *J Neurooncol* 2008;87:333-339.
26. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 1989;30:225-232.
27. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 2005;103:498-507.
28. Nestle U, Weber W, Hentschel M, Grosu AL. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2009;54:R1-25.

29. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikainen P, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:43-52.
30. Ogawa T, Shishido F, Kanno I, et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology* 1993;186:45-53.
31. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005;128:678-687.
32. Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, et al. Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol* 2009;36:779-787.
33. Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. *J Neurosurg* 2006;104:238-253.
34. Pirotte B, Goldman S, Massager N, et al. Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J Nucl Med* 2004;45:1293-1298.
35. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery* 2009;64:471-481; discussion 481.
36. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, Wikler D, Goldman S, Levivier M. Results of positron emission tomography guidance and reassessment of the utility of and indications for stereotactic biopsy in children with infiltrative brainstem tumors. *J Neurosurg* 2007;107:392-399.
37. Plotkin M, Gneveckow U, Meier-Hauff K, et al. 18F-FET PET for planning of thermotherapy using magnetic nanoparticles in recurrent glioblastoma. *Int J Hyperthermia* 2006;22:319-325.
38. Popperl G. Diagnostic Value of PET (and PET/CT) in Primary Brain Tumors. *Der Nuklearmediziner* 2004:246-254.
39. Popperl G, Goldbrunner R, Gildehaus FJ, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1018-1025.
40. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1464-1470.
41. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, et al. Serial O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:792-800.
42. Popperl G, Kreth FW, Herms J, et al. Analysis of 18F-FET PET for Grading of Recurrent Gliomas: Is Evaluation of Uptake Kinetics Superior to Standard Methods? *J Nucl Med* 2006;47:393-403.
43. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1933-1942.
44. Rachinger W, Goetz C, Popperl G, et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005;57:505-511; discussion 505-511.
45. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, et al. Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001;92:1541-1549.

46. Rickhey M, Koelbl O, Eilles C, Bogner L. A biologically adapted dose-escalation approach, demonstrated for 18F-FET-PET in brain tumors. *Strahlenther Onkol* 2008;184:536-542.
47. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-949.
48. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. 11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol* 2008;10:1-18.
49. Stadlbauer A, Polking E, Prante O, et al. Detection of tumour invasion into the pyramidal tract in glioma patients with sensorimotor deficits by correlation of (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:1061-1069.
50. Stadlbauer A, Prante O, Nimsy C, et al. Metabolic imaging of cerebral gliomas: spatial correlation of changes in O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Nucl Med* 2008;49:721-729.
51. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, et al. Methyl-L-11C-Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma. *J Nucl Med* 2009;50:1962-1968.
52. Veas H, Senthamizhchelvan S, Miralbell R, Weber DC, Ratib O, Zaidi H. Assessment of various strategies for 18F-FET PET-guided delineation of target volumes in high-grade glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:182-193.
53. Weber DC, Casanova N, Zilli T, et al. Recurrence pattern after [(18)F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma: a prospective study. *Radiother Oncol* 2009;93:586-592.
54. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, et al. [(18)F]Fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol* 2008;3:44.
55. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27:542-549.
56. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:422-429.
57. Wester HJ, Herz M, Weber W, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:205-212.
58. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2009;95:87-93.
59. Wyss MT, Hofer S, Hefti M, et al. Spatial heterogeneity of low-grade gliomas at the capillary level: a PET study on tumor blood flow and amino acid uptake. *J Nucl Med* 2007;48:1047-1052.

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Schlottman, Nicole, Dr.

Brenske, Michael, Dr.

Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.

Adresse:

Dr. Nicole Schlottman

DKG e. V.

Wegelystr. 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan <D06-01D>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

EINGEGANGEN
16. Dez. 2009

- vorab per E-mail und Fax -

Unser Zeichen	Telefon	Telefax	Datum
Dez. V/Dr. Neu	Durchwahl +49(0)30 398 01 - 1510	+49 (0) 30 398 01 - 3510	15.12.2009

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D06-01D „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“

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

für die Möglichkeit zu oben genanntem Berichtsplan Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 19.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidiverkennung bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) beauftragt. Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I und II halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen und diesen Aspekt im Rahmen der Beratungen im G-BA zu einer Auftragskonkretisierung (Sitzung der Themengruppe PET vom 21.03.2007) bereits thematisiert. Die Einschränkungen führen gerade auch in diesem

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10623 Berlin
Telefon +49 (0) 30 398 01 - 0
Telefax +49 (0) 30 398 01 - 3000
dkg@mail@dkgev.de · www.dkgev.de

Rue d'Arion 50
B-1000 Brüssel
Telefon +32 (0) 2 282-0594
Telefax +32 (0) 2 282-0598
europa@dkgev.de

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 666 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36

Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79

USI-IdNr. DE119355528

Fall dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 19.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

Wie Ihnen bekannt ist, erfolgten in jüngster Vergangenheit durch den G-BA bereits Bewertungen der PET bei zwei anderen onkologischen Indikationen, dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinom. Im Rahmen dieser Bewertungen wurden vom G-BA auch Erkenntnisse als relevant für die Entscheidung eingestuft, welche nicht aus randomisierten und kontrollierten Studien stammen. Wir begrüßen es sehr, dass Sie in Ihrem Bericht nun auch prospektive, nicht randomisierte Vergleichsstudien zur Nutzenbewertung heranziehen möchten. Wir bitten Sie darüber hinaus, alle vergleichenden Studientypen zur Bewertung einzubeziehen und alle Studien auf Stufe I-III gemäß Verfahrensordnung des G-BA in die Betrachtung aufzunehmen.

Die Darstellungen des vorgelegten Berichtsplanes als Ausgangspunkt nehmend, wird der G-BA hier voraussichtlich wieder selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.

2. Aufgrund heterogener Patientenkollektive mit unterschiedlichen Lokalisationen und prognostischen Faktoren sowie der Anwendung unterschiedlicher Therapieverfahren ist die Attribuierung von Effekten eines diagnostischen Verfahrens wie der PET allein auf den von Ihnen definierten patientenrelevanten Nutzen (Mortalität, krankheitsfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität) nicht sachgerecht. Die Forderung nach einem Nutzenbeleg auf Stufe 5 nach Fryback und Thornbury (Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte) erscheint daher problematisch. Wie von uns im Rahmen der Gespräche zur Auftragskonkretisierung bereits dargestellt, ist eine Untersuchung der Auswirkungen auf das therapeutische Denken und Handeln und den damit verbundenen Krankheitsverlauf (Stufe 4) angemessener. So beziehen sich die von uns benannten zentralen Fragestellungen auf klinische Management-Änderungen gemäß Stufe 4 wie z.B. die Vermeidung unnötiger Operationen oder die Erhöhung therapiefreier Zeiten. Entgegen Ihrem Berichtsplan sollten die Zielgrößen Morbidität anhand von z.B. unerwünschten Ereignissen durch aggressivere oder weniger aggressive Behandlung wie auch die Zielgrößen Funktionalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und ereignisfreies Überleben nicht nur in strikter Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität betrachtet werden. Sie begründen in ihrem Berichtsplan die strikte methodische Kopplung aller Zielgrößen an die Hauptzielgröße Mortalität damit, dass die Lebenserwartung bei Gliomen von hohem Malignitätsgrad meist deutlich reduziert sei. Ihrer Argumentation möchten wir entgegen, dass Lebensqualitätsaspekte in der Bewertung auch dann bedeutsam sind, wenn die Lebenserwartung begrenzt ist; d.h. gerade in dieser Situation ist der Gewinn an Lebensqualität ein bedeutsames patientenrelevantes Outcome, auch wenn die Sterblichkeit möglicherweise nicht verändert werden kann. Ihre zwingende Forderung nach einer Verbesserung der Mortalität für den Nutznachweis und Einsatz der PET-Diagnostik ist insofern nicht haltbar.
3. Wir begrüßen es sehr, dass Sie gemäß Auftragskonkretisierung die Genauigkeit des Diagnostikverfahrens, d.h. die diagnostische und prognostische Güte bewerten wollen, soweit Primärstudien und Evidenzsynthesen zum patientenrelevanten Nutzen nicht vorhanden sind. Sie beziehen sich auf das Klassifikationsschema von Fryback und Thornbury, welches die Evidenzstufen von Testgüte, Nutzen und Schaden hierarchisch integriert. Dabei spiegelt die Sicherheit eines Testverfahrens Stufe 1, die Auswirkungen in Bezug auf die Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit Stufe 2, Auswirkungen auf das diagnostische Denken Stufe 3, Auswirkungen auf das therapeutische Denken Stufe 4, Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte Stufe 5 und schließlich Auswirkungen auf der Systemebene hinsichtlich Kosteneffektivität Stufe 6 wider. In Ihrem Berichtsplan rekurren Sie hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Güte auf Stufe 2 und zur Nutzen- und Schadensbewertung auf Stufe 5 dieses Klassifikationsschemas. Ange-

sichts der differenzierten, inhaltlich unmittelbar aufeinander aufbauenden Evidenzsteigerung wäre es inhaltlich sinnvoll und stringent, die Evidenz von Stufe 2 bis 5 einschließlich Stufe 3 und 4 nach Fryback und Thornbury in die Betrachtungen einzubeziehen und darzustellen.

4. Zur Verifikation positiver PET-Befunde gilt als höchste Referenz die Biopsie. Aus ethischen und technischen Gründen sind meist jedoch nicht sämtliche PET-Befunde mittels Biopsie zu sichern. Ersatzweise muss daher ggf. eine definitive Diagnosesicherung mittels ergänzender Bildgebung, bildgebenden Verlaufskontrollen (Regression/ Progress von Herden) bzw. des klinischen Verlaufs berücksichtigt werden. Wir begrüßen ihren Hinweis im Bericht und möchten unterstreichen, dass in jedem Fall auch Studien und Evidenzsynthesen ohne Biopsie als Referenzstandard berücksichtigt werden sollten.
5. In dem von Ihnen in diesem Jahr aktuell fertig gestellten PET-Bericht zu malignen Lymphomen wurde die Stufe 4 nach Fryback und Thornbury in Tabelle 4 sinnvollerweise eindeutig der Evidenzstufe I nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss zugeordnet, die sich allerdings im Berichtsplan zur Rezidiverkennung von Gliomen lediglich auf Evidenzstufe II beläuft (Tabelle 3). Um der Beliebigkeit methodischer Herangehensweisen vorzubeugen, bitten wir die gleiche Zuordnung auf Evidenzstufe I nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss auch im Berichtsplan zur Rezidiverkennung von Gliomen vorzunehmen. Diese Zuordnung ist sinnvoll, da Auswirkungen auf das therapeutische Management der Stufe 4 nach Fryback und Thornbury über die diagnostische Genauigkeit hinausgehen, was Evidenzstufe I nach der Verfahrensordnung wiederspiegelt.
6. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass auch die prognostische Güte einen patientenrelevanten Faktor hinsichtlich Lebensqualität darstellt, und möchten deshalb anregen, dies explizit in die Betrachtungen aufzunehmen.
7. Wir begrüßen sehr, dass Sie Patientenvertreter bei der Erstellung des Berichtsplans eingebunden haben. Zudem regen wir in Bezug auf das vorliegende Bewertungsverfahren an, bereits ab Erstellung des Berichtsplanes onkologische, nuklearmedizinische und chirurgische Expertise einzubeziehen.
8. Im Weiteren möchten wir bitten, explizite Angaben zum Umgang mit Leitlinien zu machen. Dies betrifft insbesondere qualitativ hochwertige, wie z.B. nach AWMF als S-3 gekennzeichnete Leitlinien. Diese beinhalten methodisch hochwertige systematische Reviews, auf deren Grundlage Empfehlungen im Expertenkonsens unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität erarbeitet werden. Da sie sich an transparenten Kriterien evidenzbasierter Medizin orientieren, sollten sie – soweit vorhanden – Eingang in die Bewertung finden.
9. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die PET-Diagnostik in der Regel als sogenannter „Add-On“-Test zum bestehenden diagnostischen Work-Up durchgeführt wird, so dass es ausreichend sein kann, nur die Patienten mit negativer Standarddiagnostik und positivem PET zu verifizieren.
10. Die Prognose eines Gliomrezidivs ist insgesamt unbefriedigend. Wird ein Rezidiv erkannt, ist dies für den Patienten von besonderer Relevanz in Bezug auf seine weitere Lebensplanung, zu der u. a. die Entscheidung über mögliche Therapieoptionen gehört. Mit einem besseren Erkennen kann überdies auch das Potential verknüpft sein, das Rezidiv bereits in einem früheren Stadium zu erkennen, was entsprechend andere therapeutische Optionen eröffnen kann. Bei der Bewertung der PET ist hier besonders zu berücksichtigen, dass die Therapie unter intensiver medizinischer Forschung steht.
11. Im Fazit des Abschlussberichtes des Instituts zur Anwendung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen (D06-01A) heißt es: *„Aufgrund des fehlenden validen Referenz-*

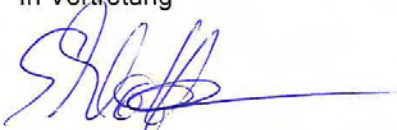
standards kann der Stellenwert der PET im Vergleich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren für alle Fragestellungen dieses Berichts nur mithilfe von kontrollierten (idealerweise randomisierten) Studien definiert werden, die die diagnostisch-therapeutische Einheit als eine Fragestellung untersuchen.“

Wie oben ausgeführt, ist es absehbar, dass sich die Problematik des fehlenden Referenzstandards auch bei der vorliegenden Indikation ergeben wird, da auch bei Gliomen nicht immer eine Biopsie möglich sein wird. In Anbetracht der diversen, noch folgenden Bewertungsverfahren regen wir an, hier einen pragmatischen Ansatz wie unter Punkt 4 skizziert im Umgang mit den sich daraus ergebenden Unsicherheiten der Bewertung zu finden. Darüber hinaus möchten wir in Bezug auf den Begriff der therapeutisch-diagnostischen Einheit nochmals darauf hinweisen, dass eine *direkte* Beeinflussung der von ihnen angeführten patientenrelevanten Zielgrößen durch ein diagnostisches Verfahren nicht möglich ist. Eine diagnostische Methode kann daher anhand ihrer Befunde nur *indirekt* in Form einer therapeutischen Konsequenz patientenrelevante Endpunkte beeinflussen: Breiter klinisch-wissenschaftlicher Konsens ist das Ziel einer möglichst exakten Bestimmung der Tumorkonlokation und -ausdehnung, welches zu einer Risikostratifikation der Patienten führt, wonach wiederum krankheitsstadienadaptierte Therapieansätze oder weiterführende Diagnostik entsprechend dem medizinischen Wissensstand gewählt werden. Demzufolge übt das korrekte und möglichst frühzeitige Erkennen von Rezidiven bei Gliomen grundsätzlich einen prognoserelevanten Einfluss auf den jeweiligen Patienten aus, selbst wenn dieser noch nicht direkt nachgewiesen sein sollte.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.


Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung

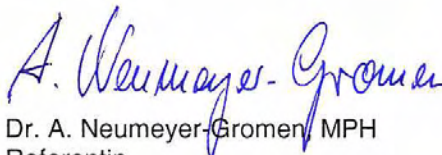


Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer
Dezernat Medizin



Dr. A. Neumeyer-Gromen MPH
Referentin
Dezernat Medizin