



Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zum
Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhaus-
behandlung (KHMe-RL):

**Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens
zur Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen
(Interimstaging)**

vom 15. Mai 2015

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Prüfung der Voraussetzungen	2
A-2.2	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf aussetzungsbegründende Studien.....	2
A-2.3	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse.....	2
A-2.4	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien.....	3
A-2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
A-3	Bürokratiekostenermittlung	5
A-4	Verfahrensablauf	6
A-5	Fazit.....	6
A-6	Beschluss	8
A-7	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	10
B	Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin vom 18. Juli 2014	11
C	Stellungnahmeverfahren.....	23
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	23
C-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	23
C-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	23
C-4	Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	24
C-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
C-5.1	Beschlussentwurf.....	27
C-5.2	Tragende Gründe	29
C-6	Auswertung der Stellungnahmen	39
C-6.1	Schriftliche Stellungnahmen.....	39
C-6.1.1	Fristgerecht eingegangene Stellungnahmen der im Kapitel C-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen	39
C-6.1.2	Verfristet eingegangene Stellungnahmen der im Kapitel C-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen	45
C-6.2	Mündliche Stellungnahmen.....	47
C-7	Würdigung der Stellungnahmen.....	47

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

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

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Verfahrens PET bzw. des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT der Jahre 2003 bzw. 2006 bei malignen Lymphomen gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V hatte der G-BA das Bewertungsverfahren über den Einsatz der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen mit Beschluss vom 21. Oktober 2010 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2014 befristet. Der Beschluss zur Änderung der KHMe-RL wurde im Bundesanzeiger am 21. Dezember 2011 (BAnz. Nr. 192, S. 4505) veröffentlicht.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde von einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation flankiert und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2014 befristet. Dieser Beschluss wurde im Bundesanzeiger am 21. Dezember 2011 (BAnz. Nr. 192, S. 4506) veröffentlicht.

Es erfolgt daher nun zeitgleich die Verlängerung der Gültigkeit der beiden vorgenannten Beschlüsse.

Der Aussetzungsbeschluss war von der Erwartung getragen, dass der Nachweis des Nutzens mittels geeigneter Studien erbracht werden kann, die zum Zeitpunkt der Aussetzung in Durchführung begriffen waren. Hierzu wurden dezidiert Studien, sowohl in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen (HD16- und HD18-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe) als auch in Bezug auf das Interim-Staging bei aggressivem Non-Hodgkin-Lymphomen (PETAL-Studie), in den Tragenden Gründen zu dem bezeichneten Aussetzungsbeschluss benannt und dies in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beratungsverfahren detailliert ausgeführt.

A-2.1 Prüfung der Voraussetzungen

Zur Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen nach Ablauf des bis Ende 2014 befristeten Aussetzungsbeschlusses war zunächst zu prüfen,

- ob die Erwartung, dass die genannten Studien nach deren Abschluss eine Nutzenbewertung der PET; PET/CT zum Interim-Staging ermöglichen, weiterhin besteht und wann diese Ergebnisse jeweils erwartet werden können (1. Kriterium).
- Es war weiterhin (2. Kriterium) zu prüfen, ob zwischenzeitlich Ergebnisse aus Studien publiziert worden sind (z. B. Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die zur Nutzenbewertung ebenfalls geeignet sind und ggf. auch eine frühere Entscheidung ermöglichen.
- Es war zusätzlich zu prüfen (3. Kriterium), ob weitere laufende Studien bekannt sind oder zwischenzeitlich neue laufende Studien begonnen wurden (z. B. auch Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen. Bewertet wurden diese insbesondere im Hinblick auf Ergebnisse, die früher zu erwarten sind als die Ergebnisse der Studien, die der Aussetzung zu Grunde gelegt wurden.

Zur Prüfung der drei genannten Sachverhalte wurde die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA gebeten, geeignete Recherchen durchzuführen. Sie hat die Ergebnisse dieser Recherchen am 18. Juli 2014 zur Verfügung gestellt (s. Kap. 7.1).

A-2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf aussetzungsbe gründende Studien

Nach den Ergebnissen dieser Recherchen ist (1. Kriterium) mit dem Abschluss der PETAL-Studie für das Ende des Jahres 2015 zu rechnen, der Abschluss der HD16- und der HD18-Studie wird für das Ende des Jahres 2019 erwartet. Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht in den genannten Zeiträumen abgeschlossen werden können, ergeben sich aus heutiger Sicht nicht. Es erscheint aber zweckmäßig, dies im Rahmen der vorgesehenen jährlichen Sachstandsberichte (nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO) jeweils zu prüfen.

A-2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse

Die Recherche nach zwischenzeitlich publizierten Ergebnissen (2. Kriterium) hat zur Identifizierung einer aktuellen Publikation¹ geführt, in der Ergebnisse zur PET;PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien im Rahmen der randomisierten H10-Studie und basierend auf einer präspezifizierten Interim-Analyse berichtet wurden. Das Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten in Bezug auf den primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS, progression free survival) beim Verzicht auf nachfolgende Strahlentherapie aufgrund von PET-Befunden zumindest nicht schlechter ausfallen (Nicht-Unterlegenheit) als bei der standardmäßigen Durchführung einer Strahlentherapie. Aufgrund des vermehrten Auftretens von Erkrankungs-Progressionen (s. Tabelle 1 – bei allen ausgewiesenen Ereignissen handelt es sich um Progressionen) in der Gruppe, bei der aufgrund von PET-Befunden eine nachfolgende Strahlentherapie unterblieb, hatte das unabhängige Data Monitoring Committee auf der Grundlage dieser Ergebnisse (Median der Nachbeobachtungszeit im Jahr 2010 war 1,1 Jahre) empfohlen, die Studie abzubrechen (keine weitere Rekrutierung und Randomisierung), da ersichtlich wurde, dass die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nicht mehr erreicht werden konnte.

¹ Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol. 2014, Apr 20;32(12):1188-94

Tabelle 1 Ergebnisse von Raemaekers et al. 2014¹

Table 2. Results of Interim Analysis in Patients With Early PET-Negative Disease							
Subset	No. of Patients	No. of Observed Events	HR	Adjusted CI*	Pt	1-Year PFS	
						%	Adjusted CI*
Favorable					.017		
Standard	188	1	1.00			100.00	
Experimental	193	9	9.36	2.45 to 35.73		94.93	91.89 to 96.85
Unfavorable					.026		
Standard	251	7	1.00			97.28	95.17 to 98.48
Experimental	268	16	2.42	1.35 to 4.36		94.70	92.11 to 96.46

Abbreviations: HR, hazard ratio; PET, positron emission tomography; PFS, progression-free survival.
*Confidence level adjusted to significance level used in interim test: 79.6% CI for favorable group and 80.4% CI for unfavorable group.
†One-sided Wald-test P value of superiority test.

In Bezug auf die Bewertung der Relevanz der Ergebnisse für die Nutzenbewertung der PET; PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen ist zu berücksichtigen, dass die Studie stratifiziert durchgeführt wurde. Es wurden zwei Risikostrata definiert: Patientinnen und Patienten mit günstigerer (favorable) Prognose (H10 F-Stratum) sowie Patientinnen und Patienten mit ungünstigerer (unfavourable) Prognose (H10 U-Stratum). Der Befund in Bezug auf die ungünstigen Ergebnisse zum PET-Interimstaging trifft gleichermaßen auf beide Strata zu. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Einschlusskriterien für das H10 U-Stratum in Bezug auf das Erkrankungsstadium (Stadien IA, IIA, IB, IIB mit bestimmten zusätzlichen Risikofaktoren) im Sinne der aktuellen deutschen S3-LL² zur Diagnostik und Therapie von Hodgkin-Lymphomen einem Intermediären Stadium und nicht einem frühen Stadium entsprechen. In der Leitlinie (sowie in der HD17-Studie s. u.) wird hier ein auf dem BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison)-Schema beruhender Therapieansatz verfolgt. Hingegen basiert im Rahmen der H10-Studie (U-Stratum) die Therapie für diese Patientinnen- und Patientengruppe jedoch auf dem weniger intensiven, ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine)-Schema. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der H10-Studie, soweit diese das U-Stratum betrifft, ist somit nicht gegeben.

Für das H10 F-Stratum (Stadien IA, IIA, IB, IIB ohne zusätzliche Risikofaktoren) gilt dies jedoch nicht. Hier entspricht sowohl die im Rahmen der S3-LL als auch die im Rahmen der HD16-Studie vorgenommene Stadienabgrenzung als auch das empfohlene bzw. untersuchte Therapieschema (basierend auf ABVD) sowie der PET-Einsatz wesentlich dem Vorgehen in der H10-Studie. Es ist demnach davon auszugehen, dass deren Ergebnisse für die Bewertung der PET; PET/CT hier von Bedeutung sind. Bislang liegen lediglich Interimsergebnisse vor, so dass die finale Analyse noch abzuwarten ist, um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können.

A-2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien

In Bezug auf weitere, noch laufende Studien (3. Kriterium) ist auf Grundlage der Auswertung der Ergebnisse der Recherche (s. Kap. 7.1, dort in Tabelle 3) zu prüfen, ob zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse bereits vor den Ergebnissen der genannten, die Aussetzung begründenden, Studien erwartet werden können. In Bezug auf das Interim-Staging bei der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen finden sich in der aktuellen Recherche die unter Nrn. 1, 3, 5 und 7 in Kap. 7.1, dort in Tabelle 3 aufgelisteten Studien.

Der Studienregistereintrag der unter Nr. 1 aufgelisteten Studie (s. Kap. 7.1, a.a.O.) lässt nicht darauf schließen, dass diese Studie noch aktiv durchgeführt wird. Die Ergebnisse der unter den Nrn. 3, 5 und 7 angegebenen Studien sind nicht vor 2018 zu erwarten. Einer inhaltlichen Bewertung dieser Studien bedarf es jedoch nicht, da die PETAL-Studie aussetzungs begründend ist und deren Ergebnisse, wie oben dargestellt, bereits ab Ende 2015 zu erwarten sind.

² Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013. AWMF Registernummer: 018/029OL.

Die in den Nrn. 2, 4, 6 und 8-10 aufgelisteten Studien gelten dem Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen. Der Studienregistereintrag der unter Nr. 2 gelisteten Studie lässt nicht darauf schließen, dass diese Studie noch aktiv durchgeführt wird. Bei der unter der Nr. 9 aufgelisteten Studie handelt es sich um die HD17-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe, die jedoch ebenfalls erst 2019 abgeschlossen werden soll. Hier sind somit ggf. zusätzliche Ergebnisse zu erwarten, jedoch nicht zu einem früheren Zeitpunkt als Ergebnisse aus der HD16- und der HD18- Studie. In der unter Nr. 8 angegebenen Studie wird keine PET; PET/CT-adaptierte Therapie durchgeführt, sodass diese Studie zur Nutzenbewertung nicht geeignet ist.

Die weiteren Studien zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen (Nrn. 4, 6) bei fortgeschrittenen Stadien basieren auf Therapieschemata, die nicht den in Deutschland verwendeten und in der aktuellen S3-LL dargelegten entsprechen. Dies betrifft insbesondere die in diesen Studien zur Anwendung kommenden, auf ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) basierenden Schemata zur initialen Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien. In der aktuellen S3-Leitlinie werden für fortgeschrittene Stadien dagegen auf BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison) basierende Schemata empfohlen und in Deutschland bevorzugt verwendet. Daher ist im Ergebnis in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien, im Sinne einer Bewertung der Diagnostik in Zusammenhang mit den daraus resultierenden Therapien bzw. Therapieänderung, nicht davon auszugehen, dass aus diesen Studien Ergebnisse vorliegen werden, die ein Abwarten der Ergebnisse der HD18-Studie zu fortgeschrittenen Stadien entbehrlich machen.

In die Studie Nr. 10 (s. Kap. 7.1, dort in Tabelle 3, RAPID-Studie) wurden Patientinnen und Patienten im Stadium I A und II A mit oder ohne Risikofaktoren – sofern es sich dabei nicht um einen großen Mediastinaltumor handelt – eingeschlossen. Das Design der Studie sieht vor, dass Patienten nach 3 Zyklen ABVD eine PET-Untersuchung erhalten, die das Therapieansprechen bewerten soll. Das hier verwendete Chemotherapier regime entspricht lediglich für eine Teilgruppe der hier eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, die im frühen Stadium (Patientinnen und Patienten im Stadium 1 A bis 2 B ohne Risikofaktoren) mindestens 2 Zyklen ABVD mit anschließender Bestrahlung vorsieht. Aufgrund der Tatsache, dass die deutsche S3-Leitlinie Patientinnen und Patienten im Stadium I A und II A mit Risikofaktoren, die in der RAPID-Studie auch 3 Zyklen ABVD erhalten, mindestens dem intermediären Stadium zuordnet und hier eine Chemotherapie empfiehlt, die sich aus 2 Zyklen BEACOPP und 2 Zyklen ABVD mit folgender Bestrahlung zusammensetzt, ist die Studie nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Eine Übertragbarkeit wird nur möglich sein, wenn es zu einer stratifizierten Auswertung kommt, die ermöglicht, Patientinnen und Patienten mit und ohne Risikofaktoren zu analysieren. Die Studie soll Ende 2015 abgeschlossen werden.

Die Studie sieht vor, bei einem positiven Befund die Standardtherapie fortzusetzen (ein weiterer Zyklus ABVD und eine anschließende Strahlentherapie), bei einem negativen PET-Befund Patienten entweder zur Durchführung der Strahlentherapie oder zu keiner weiteren Therapie zu randomisieren. Es liegt das Ergebnis einer geplanten Interim-Analyse vor, das bisher allerdings nur als Abstract publiziert wurde³. Für den primären Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival), und das Gesamtüberleben wurden die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 4 Jahren (45,7 Monaten) erzielt.

³ Reford J, Barrington S, Counsell N. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 547.

Tabelle 2 Ergebnisse RAPID-Studie (Interim-Analyse³)

Outcomes by PET status after 3 cycles ABVD and subsequent treatment

	PET negative; randomised to IFRT (n=209)	PET negative; randomised to NFT (n=211)	PET positive; 4th cycle ABVD/IFRT (n=145)
Progressions	9	20	11
Deaths	6	1	8
PFS at 3 years*	93.8%	90.7%	85.9%
OS at 3 years*	97.0%	99.5%	93.9%

*from randomisation in PET negative group and from registration in PET positive group.
IFRT is involved field radiotherapy, NFT is no further treatment

Diese Ergebnisse zeigen eine erhöhte Rate an Progressionen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne weitere Therapie nach negativem PET-Befund (20 von 211) gegenüber der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit folgender Strahlentherapie (9 von 209). Die Studie beabsichtigt, die Hypothese zu prüfen, ob ein PET-gesteuerter Verzicht auf weitere Strahlentherapie (NFT, *no further therapy*) einer Durchführung der Strahlentherapie nicht unterlegen ist. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde im Rahmen der Studie auf 7% festgelegt, d. h. dass die Studienverantwortlichen davon ausgehen, dass auch eine höhere Rate von Progressionen unter PET-gesteuerter Unterlassung als akzeptabel angesehen wird, sofern diese ein Ausmaß von -7% nicht überschreitet. Dies ist bisher aufgrund der Zwischenergebnisse noch unsicher, da die Grenze des Konfidenzintervalls über den Wert von -7% hinausgeht (Risikodifferenz -2,9%, 95% Konfidenzintervall -10,7 bis 1,4%;). Demgegenüber zeigt der Vergleich der Todesfälle Vorteile für die PET-negativen Patienten ohne Strahlentherapie (6 Todesfälle mit IFRT, 1 Todesfall ohne Strahlentherapie, 8 Todesfälle bei den PET-positiven Patienten). Die Todesursachen werden in dem Abstract nur teilweise berichtet. Die Autoren schlussfolgern, dass auf Grundlage der PET eine Strahlentherapie bei Patienten mit Stadium IA/IIA HL verzichtbar ist. Bislang liegt nur ein Kongressabstrakt vor, so dass eine abschließende Bewertung erst mit Vorliegen der Volltextpublikation möglich sein wird. Eine Übertragbarkeit ist aber aus bereits dargestellten Gründen eher fraglich.

A-2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

A-3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Allerdings fallen bei den Leistungserbringern bis zum Zeitpunkt des Außerkrafttretens der entsprechenden Regelungen die mit den bereits geltenden Qualitätssicherungsmaßnahmen einhergehenden Bürokratiekosten weiterhin an.

A-4 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	21.10.2010	Beschluss über die Aussetzung zur KHMe-RL und über die QS-Maßnahmen über die PET und PET/CT bei malignen Lymphomen
UA MB	27.11.2014	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 SGB V (Bundesärztekammer), § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (jeweils einschlägige in der AWMF organisierte und jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach § 9 Abs. 5 1. Kapitel VerFO), § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller und die jeweils betroffenen Medizinproduktehersteller) und § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V (Strahlenschutzkommission) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie zu den QS-Maßnahmen gem. 2. Kap. § 14 Abs. 1 2. Spiegelstrich VerFO i.V.m. § 137 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 SGB V zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Interim-Staging bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom
UA MB	29.01.2015	Anhörungstermin, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und abschließende Beratungen
G-BA	19.02.2015	Beschluss über die Änderung der KHMe-RL und zu den QS-Maßnahmen
	23.04.2015	Nichtbeanstandung des Beschlusses durch das BMG
	15.05.2015	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

A-5 Fazit

Der Beschluss vom 21. Oktober 2010 zur Aussetzung beruhte maßgeblich auf der Erwartung, dass durch die HD16- und die HD18-Studie in Bezug auf Hodgkin-Lymphome sowie durch die PETAL-Studie in Bezug auf aggressive Non-Hodgkin-Lymphome Erkenntnisse zur Nutzenbewertung nach Abschluss dieser Studien vorliegen werden, die einen Beschluss über die Beibehaltung oder den Ausschluss der PET; PET/CT zum Interim-Staging in diesen Indikationen in der Krankenhausversorgung ermöglichen.

Angesichts des Endes der Befristung des genannten Beschlusses war zu prüfen, ob diese Erwartung weiterhin besteht und ob zwischenzeitlich weitere Erkenntnisse vorliegen, die eine Richtlinienänderung erforderlich machen.

1. Kriterium: In Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen ist für frühe (HD16), intermediäre (HD17) und fortgeschrittene Stadien (HD18) sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen (PETAL) nach wie vor zu erwarten, dass nach Abschluss dieser die Aussetzung begründenden Studien Ergebnisse vorliegen, die spätestens dann eine Nutzenbewertung ermöglichen.

2. Kriterium: Es liegen lediglich in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium publizierte Interim-Ergebnisse der H10F-Studie vor. Diese sprechen tendenziell gegen die Anwendung der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium, da die Studie aufgrund des Nichterreichens der Studienhypothese (Nicht-Unterlegenheit im progressionsfreien Überlebens eines PET-gesteuerten Verzichts auf Strahlentherapie gegenüber einer Strategie mit anschließender Bestrahlung) abgebrochen wurde. Eine abschließende Bewertung wird aber erst mit Vorliegen der Endergebnisse möglich sein.

3. Kriterium: Bei der Prüfung in Bezug auf weitere laufende oder zwischenzeitlich neu angelaufene Studien (z. B. auch Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen könnten, wurde hinsichtlich der Anwendung der PET; PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien die laufende RAPID-Studie identifiziert. Für die RAPID-Studie liegen lediglich Interim-Ergebnisse in Form eines Kongressabstracts vor, die zum jetzigen Zeitpunkt für die gegenwärtigen Beratungen keine neuen Erkenntnisse liefern und aufgrund der mangelnden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext möglicherweise auch zu einem späteren Zeitpunkt keine neuen Erkenntnisse für die laufenden Beratungen liefern wird. Ergebnisse zumindest ebenso geeigneter Studien zu einem früheren Zeitpunkt als oben dargestellt sind in Bezug auf intermediäre und fortgeschrittene Stadien insbesondere auch deshalb nicht zu erwarten, da sich die therapeutischen Vorgehensweisen in anderen laufenden Studien von denjenigen unterscheiden, die in Deutschland (auch auf Grundlage der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie) angewandt werden.

Abschließende Bewertung

In Bezug auf die Anwendung der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in intermediären und fortgeschrittenen Stadien empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie, diese nur im Rahmen von Studien anzuwenden und andernfalls von der Standardtherapie nicht abzuweichen. Der G-BA schließt sich dieser Empfehlung an.

Auch beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium empfiehlt der G-BA angesichts der bisher vorliegenden und hier dargestellten Studienergebnisse die PET; PET/CT zur Therapieentscheidung ebenfalls nur im Rahmen von Studien anzuwenden.

Die Aussetzungsfrist der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET;PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien wird verlängert und bis zum 31. Dezember 2023 befristet, in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt abschließende Ergebnisse der HD16-Studie vorliegen oder dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Sollten belastbare, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse der H10-F- und der RAPID-Studie zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen, sind die Beratungen zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

Die Aussetzungsfrist der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen in intermediären und fortgeschrittenen Stadien wird verlängert und bis zum 31. Dezember 2021 befristet; in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt abschließende Ergebnisse der HD17- und der HD18-Studie vorliegen oder dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Bei der Aussetzung der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei aggressivem Non-Hodgkin-Lymphomen ist nach wie vor zu erwarten, dass die Ergebnisse der die Aussetzung begründenden PETAL-Studie, die Ende 2015 abgeschlossen werden soll, eine Nutzenbewertung ermöglichen. Die Befristung der weiteren Aussetzung erfolgt daher bis zum 31. Dezember 2017, in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine Publikation der abschließenden PETAL-Ergebnisse vorliegt oder die Ergebnisse dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

A-6 Beschluss

veröffentlicht im Bundesanzeiger am 15. Mai 2015, BAnz AT 15.05.2015 B5

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zum Be- schlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhaus-behandlung (KHMe-RL): Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomo- graphie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interimstaging)

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlos-
sen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behand-
lungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fas-
sung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAnz AT
05.09.2014 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird in Abschnitt
A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) Nummer 9.1 wie folgt
neu gefasst:

„9.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging

- a) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen
Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fort-
führung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2017

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V
des G-BA vom 21. Oktober 2010 [BAnz. 2011 S. 4506] in der Fassung
vom 19. Februar 2015)

- b) bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären oder fortgeschrittenen Sta-
dium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über
die Fortführung der Therapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2021

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V
des G-BA vom 21. Oktober 2010 [BAnz. 2011 S. 4506] in der Fassung
vom 19. Februar 2015)

- c) bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen
Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2023

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V
des G-BA vom 21. Oktober 2010 [BAnz. 2011 S. 4506] in der Fassung
vom 19. Februar 2015)“

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsa-
men Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-7 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 23. April 2015

AZ 213 – 21432 – 33
213 – 21432 – 34
213 – 21432 – 54

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 19. Februar 2015

- hier:
1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interimstaging)
 2. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interimstaging)
 3. Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 19. Februar 2015 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und über eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

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

B Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin vom 18. Juli 2014

PET/CT zum Interim Staging bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen

Sachverhalt

Für das Thema Erfassung und Bewertung der Evidenz zur PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen wurde das Bewertungsverfahren ausgesetzt (KHMe-RL). Die Gültigkeit der Aussetzung läuft am 31. Dezember 2014 ab. Wenn die Voraussetzungen der Aussetzung auch über den 31. Dezember 2014 hinaus vorliegen, soll die Gültigkeit der Aussetzung verlängert werden.

Die Abteilung Fachberatung Medizin (FB Med) wird beauftragt

- 1) zu prüfen, welchen Stand die aussetzungsbe gründenden Studien erlangt haben bzw. wann mit einer Publikation zu rechnen ist;
- 2) zu recherchieren, ob nach Ende des letzten Recherchezeitraums neue Evidenz für das o. g. Thema gefunden werden kann, und den Screeningprozess sowie eine tabellarische Auswertung der gefundenen Studien durchzuführen;
- 3) die Studienregister nach neuen laufenden und geplanten Studien zu überprüfen.

Recherche

Zur o.g. Fragestellung 1) wurde nach aktuellen Angaben zu den genannten Studien auf den Internetseiten der durchführenden Organisationen und auf ClinicalTrials.gov gesucht.

Zur o.g. Fragestellung 2) wurde am 26.04.2014 eine systematische Update-Recherche in Medline, Embase und The Cochrane Library für den Zeitraum Juni 2008 – Juni 2014 durchgeführt (vgl. Recherchestrategie ab Seite 9). Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, Trip-Database sowie auf den Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen pet, positron, emission, tomography, petscan, Positronenemissionstomographie, Lymphom, lymphoma, Non Hodgkin, Hodgkin, hodgkin disease in verschiedenen Variationen gesucht. Für die Recherche in den bibliographischen Datenbanken Medline und Embase wurde ein leicht adaptierter Studien-Suchfilter des Cochrane Handbuchs⁴ und der BMJ Evidence Centre information specialists⁵ verwandt. Eingeschlossen wurden Volltextpublikationen randomisiert-kontrollierter Studien zum Nutzen der PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.

Zur o.g. Fragestellung 3) wurde eine Recherche in folgenden Studienregistern durchgeführt (Stand: 30.06.2014):

⁴ http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm, Zugriff am 26.06.2014

⁵ <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, Zugriff am 26.06.2014

- Current controlled trials (UK) www.controlled-trials.com,
- NIH www.clinicaltrials.gov,
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/,
- Forschungsdatenbank Charité
 1. <http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/ForschungDB/?wicket:bookmarkablePage=wicket-3:forschungDB.page.SuchErgebnisListePage>.

Eingeschlossen wurden laufende randomisiert-kontrollierte Studien zum Nutzen der PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin- und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.

Ergebnisse

Zur o.g. Fragestellung 1):

- Die PETAL-Studie zur Indikation aggressive Non-Hodgkin Lymphome ist noch in der Rekrutierungsphase. Der Abschluss der Studie ist für 12/2015 geplant (<http://www.haematologie-uni-essen.de/forschung/klinische-studien/klinikeigene-studien/petal.html>).
- Die HD16-Studie zur Indikation frühes Hodgkin Lymphom ist noch in der Rekrutierungsphase. Der Abschluss der Studie ist für 09/2019 geplant (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00736320?term=hd16&rank=1>).
- Die HD18 Studie zur Indikation fortgeschrittenes *Hodgkin Lymphom* ist noch in der Rekrutierungsphase. Der Abschluss der Studie ist für 12/2019 geplant (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00515554?term=HD18&rank=1>).

Zur o.g. Fragestellung 2) wurden insgesamt 449 Dokumente identifiziert, die einem 1. Screening unterzogen wurden. 65 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen. Im 2. Screening wurde eine Publikation eingeschlossen (Tabelle 1).

Zur o.g. Fragestellung 3) wurden 10 Studien eingeschlossen (Tabelle 2).

Tabelle 1: Klinische Studien

Studie	Design	Patienten	Intervention	Kontrolle	Endpunkte	Ergebnisse
<p>Raemaekers et al. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography. J Clin Oncol 2014, 32:1188-1194</p>	<p>RCT, Nicht-Unterlegenheit</p>	<p>Patienten mit Hodgkin Lymphom, Stadium I/II</p>	<p>Favorable Status 1. 2x ABVD 2a. PET-: 2x ABVD 2b. PET+: 2x BEA-COPPesc & INRT 30 GY</p> <p>Unfavorable Status 1. 2x ABVD 2a. PET-: 4x ABVD 2b. PET+: 2x BEA-COPPesc & INRT 30 GY</p>	<p>Favorable Status 1. 2x ABVD 2. 1x ABVD & INRT 30 Gy</p> <p>Unfavorable Status 1. 2x ABVD 2. 2x ABVD & INRT 30 Gy</p>	<p>Krankheitsprogression, PFS</p>	<p>Geplante Interimanalyse Medianes Follow-Up: 1,1 Jahre N= 1137</p> <p>In the favorable subgroup, 85.8% had a negative early PET scan (standard arm, one event v experimental arm, nine events). In the unfavorable subgroup, 74.8% had a negative early PET scan (standard arm, seven events v experimental arm, 16 events). The independent data monitoring committee concluded it was unlikely that we would show noninferiority in the final results for the experimental arm and advised stopping random assignment for early PET-negative patients.</p>

Tabelle 2: Registereinträge der laufenden und geplanten RCTs

Stand: 17.07.2014

Nr.	Titel / NCT	Phase / Status	Patienten	Design	Intervention	Ort der Studierendurchführung	Abchluss	Primärer Endpunkt	Link	Date of Registration
1	Remission Evaluation Before Intensified Treatment in Lymphoma: Impact of Positron Emission Tomography (PET) Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) in the Therapeutic Prescription. Medico-Economic Randomised Study (TEPELY) NCT00169598	Unknown	80 ≥18J	RCT unverblindet	PET	Gilles Salles, Lyon France	??	The impact of positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) in the therapeutic prescription in patients with Hodgkin's lymphoma or with large B and P cell non-Hodgkin's lymphoma.	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00169598	Study First Received: September 13, 2005 Last Updated: April 26, 2007
2	Fludeoxyglucose F 18-PET/CT Imaging in Assessing Response to Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed	Phase 3	1200 ≥18J	RCT unverblindet	PET, 4 armig	Southampton General	2012	3-year progression-free survival	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00678327	First received: May 9, 2008

	Stage II, Stage III, or Stage IV Hodgkin Lymphoma NCT00678327					Hospital, US				Last updated: August 23, 2013 Last verified: June 2009
3	Study Evaluating the Non-inferiority of a Treatment Adapted to the Early Response Evaluated With 18F-FDG PET Compared to a Standard Treatment, for Patients Aged From 18 to 80 Years With Low Risk (aa IPI = 0) Diffuse Large B-cells Non Hodgkin's Lymphoma CD 20+ NCT01285765	Phase 3 recruit cruiting	420 ≥18J ≤80	RCT unverblindet	Experimental: Early-PET-result-adapted treatment 4 to 6 RCHOP21 Active Comparator: standard treatment 6 RCHOP21	Frankreich	January 2018	PFS Evaluate by PFS at 3 years the non-inferiority of a chemotherapy treatment with 4 or 6 cycles of R-CHOP 21, determined according to early response assessed by PET at the end of 2 cycles versus standard chemotherapy of 6 cycles of R-CHOP 21 in patients with DLBCL lymphoma CD20+ with no factors of the IPI age adjusted.	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285765	First received: January 14, 2011 Last updated: April 23, 2014 Last verified: October 2013

4	<p>High-dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation, in Patients PET-2 Positive, After 2 Courses of ABVD and Comparison of RT Versus no RT in PET-2 Negative Patients</p> <p>NCT00784537</p>	Phase 3 recruit- cruit- ing	300 ≥18J	RCT unver- blindet	<p>2 armig</p> <p>Drug: ABVD</p>	Italien	De- cem- ber 2014	<p>To evaluate if patients re- sistant to the initial treatment for residual PET-positive masses after the first two courses of ABVD (PET-2 positive), can be salvaged by early shift to high-dose chemotherapy supported by stem cell res- cue.</p>	<p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00784537</p>	<p>First re- ceived: Novem- ber 3, 2008</p> <p>Last up- dated: June 23, 2011</p> <p>Last veri- fied: De- cember 2008</p>
5	<p>Study to Evaluate the Efficacy of Response-adapted Strategy in Follicular Lymphoma</p> <p>NCT02063685</p>	Phase 3 re- cruit- ing	602 ≥18J	RCT unver- blindet	<p>GROUP 1 – STAND- ARD R-CHOP + Stand- ard Maintenance</p> <p>Experimental: GROUP 2: FDG-PET POSITIVE patients (High risk) R- CHOP + Ibritumomab Tiuxetan + Maintenance</p> <p>Experimental: GROUP 1a FDG-PET NEGA- TIVE AND MRD NEGA- TIVE R-CHOP + Obser- vation</p> <p>Experimental: GROUP 1b FDG-PET NEGA-</p>	Italy: Minis- try of Health Mehre re Hos- pitäler	July 2019	<p>PFS</p> <p>To evaluate whether a FDG- PET and MRD response- based mainte- nance therapy is more effec- tive in terms of Progression- Free Survival (PFS) than a standard maintenance therapy with</p>	<p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02063685</p>	<p>First re- ceived: Novem- ber 21, 2013</p> <p>Last up- dated: February 13, 2014</p> <p>Last veri- fied: Feb- ruary 2014</p>

					TIVE AND MRD POSITIVE R-CHOP + Maintenance weekly x4			Rituximab in patients with untreated, advanced, follicular lymphoma.		
6	Multicentre clinical study with early treatment intensification in patients with high-risk Hodgkin Lymphoma, identified as 18-F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) scan positive after two conventional Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine (ABVD) courses (HD0607) ACTRN12608000639325	recruiting	450 ≥18J	RCT doppelverblindet	Arm 1: All participants receive the initial therapy. After two cycles PET will be performed. If PET positive, the participants will be randomized to 4 BEACOPPesc or R-BEACOPPesc. After participants will receive another PET. Arm 2: After two courses of ABVD patients who have a negative Positron Emission Tomography (PET) scan will be treated with other 4 courses of ABVD. After participants will receive another PET.	Italien	??	3-year progression free survival (PFS) evaluated with a follow-up Case Report Form (CRF) each 6 months for 3 years	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000639325.aspx ; http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12608000639325	First received: 17/12/2008 Last updated: February 22, 2013
7	Verbesserung der Therapieergebnisse und Verminderung der Toxizität bei älteren Patienten mit CD20+ diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen durch eine optimierte Gabe von Rituximab, Ersatz von konventionellem durch liposo-	Phase 3 Rekrutierung	1152 61 ≤80	Offene Kontrollierte, randomisierte Studie	Arm 1: Arzneimittel: Konventionelles Vincristin Arm 2: Arzneimittel: Liposomales Vincristin	Deutschland	Oktober 2019	PFS	https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS000	Registrierungsdatum im DRKS: 11.05.2012 Registrierungsdatum im

	males Vincristin und FDG-PET basierter Therapieerduktion. DRKS00003873 (NCT01478542)								03873 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01478542?term=NCT01478542&rank=1	Partnerregister oder anderem Primärregister: 18.11.2011 Datum "last processed" durch ClinicalTrials.gov: 30.10.2013
8	Positron Emission Tomography (PET)-Adapted Chemotherapy In Advanced Hodgkin Lymphoma (HL) NCT00795613	Phase 2 recruiting	450 ≥18J ≤60	RCT offen	Patients With Interim Pet Positive Proceed To Escalated Beacopp Regiment Patients With Interim-Pet Negative Continue Conventional ABVD Regimen (Drug)	Israel Italien	July 2015	progression-free survival (PFS); event-free survival (EFS)	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00795613	First received: November 19, 2008 Last updated: February 2, 2012 Last verified: February 2012
9	HD17 for Intermediate Stage Hodgkin Lymphoma	Phase 3 re-	1100	RCT	Active Comparator: Arm A	Dept. of	Decem	Progression Free Survival	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00795613	First received:

	NCT01356680	cruiting	≥18J ≤60		2 cycles BEACOPPescalated plus 2 cycles ABVD followed by 30Gy IF-RT irrespective of FDG-PET results after chemotherapy Experimental: Arm B 2 cycles BEACOPPescalated + 2 cycles ABVD followed by 30Gy IN-RT if FDG-PET positive after chemotherapy; 2 cycles BEACOPPescalated + 2 cycles ABVD and treatment stop if FDG-PET negative after chemotherapy	Medicine, Cologne University Hospital, Köln Deutschland	ber 2019		als.gov/ct2/show/NCT01356680	May 13, 2011 Last updated: June 12, 2014 Last verified: June 2014
10	PET Scan in Planning Treatment in Patients Undergoing Combination Chemotherapy For Stage IA or Stage IIA Hodgkin Lymphoma (RAPID) NCT00943423	Phase 3	575 >=1 6<= 75	RCT	PET Arm I Within 6 weeks after completion of course 3 of chemotherapy, patients undergo involved field radiotherapy to disease areas. Arm II Patients receive no further treatment.	University College London	December 2015	PFS	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943423	First received: July 20, 2009 Last updated: May 9, 2013 Last verified: May 2013

Suchstrategie

Recherchestrategie Positronen Emissions-Tomographie bei Hodgkin und Non Hodgkin Lymphomen Update

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 23, 2014

Medline (Cochrane – 2008 sensitive + precise OVID - Suchfilter für RCTs und CCTs angepasst für OVID; SR eigener Filter)

Recherchedatum: 25.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	Positron-Emission Tomography/ or Tomography, Emission-Computed/
2	(pet* and (deoxy* or flour* or 18flour* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*)).ab,ot,ti.
3	(pet or petscan* or (Positron and emission) or (Positron and tomography)).ab,ot,ti.
4	1 or 2 or 3
5	exp Lymphoma/
6	(lymphom* or lymphoid).ab,ot,ti.
7	(hodgkin* or nonhodgkin* or non-hodgkin*).ab,ot,ti.
8	5 or 6 or 7
9	4 and 8
10	limit 9 to ed=20080601-20140624
11	limit 10 to humans
12	limit 10 to animals
13	12 not 11
14	10 not 13
15	(meta analysis or technical report).pt.
16	14 and 15
17	limit 14 to (systematic reviews)
18	((trials or studies or database* or literature or publication* or Medline or Embase or Cochrane or Pubmed) and systematic* and (search* or research*)) or (HTA or technology assessment* or technology report* or (systematic* and review*) or (systematic* and overview*) or meta-analy* or (meta and analyz*) or (meta and analys*) or (meta and analyt*) or ((review* or overview*) and (evidence and based))))).ti,ab.
19	14 and 18
20	16 or 17 or 19
21	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or randomi#ed.ab. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)
22	14 and 21

Cochrane Library

Recherchedatum 25.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees
#3	(pet or petscan* or positron):ti,ab
#4	(pet* and (deoxy* or fluor* or 18flour* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*)):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
#7	(hodgkin* or non hodgkin* or non-hodgkin*):ti,ab
#8	(lymphom* or lymphoid*):ti,ab
#9	#6 or #7 or #8
#10	#5 AND #9
#11	#9 Online Publication Date from Jun 2008 to Jun 2014

Embase 1974 to 2014 Week 25, Embase Daily Alerts 2014/04/21-2014/06/20
 Studien - Suchfilter adaptiert nach BMJ Clinical Evidence Embase Sytematic Reviews
 Strategy and Embase Randomised Controlled Trials Strategy

Recherchedatum: 24.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	Positron Emission Tomography/ or computer assisted emission tomography/
2	whole body tomography/
3	(pet* and (deoxy* or flour* or 18flour* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*)):ab,ot,ti.
4	(pet or petscan* or (Positron and emission) or (Positron and tomography)):ab,ot,ti.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	(lymphom* or lymphoid).ab,ot,ti.
7	(hodgkin* or nonhodgkin* or non-hodgkin*).ab,ot,ti.
8	((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$).ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.
9	lymphoma/
10	6 or 7 or 9
11	5 and 10
12	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$

	or triple blind\$.ti,ab.
13	RETRACTED ARTICLE/
14	12 or 13
15	(animal\$ not human\$.sh,hw.
16	(book or conference paper or editorial or letter or re- view).pt. not exp randomized controlled trial/
17	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/
18	15 or 16 or 17
19	14 not 18
20	limit 11 to dd=20080601-20140624

Medline (PubMed) nach Leitlinien am 24.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search ((hodgkin*[Title/Abstract]) OR non- hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract]
#2	Search ("hodgkin disease"[MeSH Terms]) OR "lym- phoma, non hodgkin"[MeSH Terms]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Develop- ment Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title]) NOT medline[sb]))
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search #5 Filters: Publication date from 2008/06/01 to 2014/12/31

Literatur

Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Ferme C, Van Der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van IG, Raveloarivahy T, Bellei M, van der Borght T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (12): 1188-94.

C Stellungnahmeverfahren

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA UB hat in seiner Sitzung am 27. November 2014 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V,
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen Gebrauch (siehe Kapitel C-4).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der MP-Hersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

C-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 27. November 2014 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 1. Dezember 2014 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 6 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

C-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

C-4 Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	12.01.2015	Die BÄK verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme.
Strahlenschutzkommission (SSK)	19.12.2014	Die SSK verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme.
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)		
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) [assoziiert]		
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	12.01.2015	Die DGHO verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)		
Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR)		
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	08.01.2015 / Ergänzung am 12.01.2015	Die DEGRO verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme.
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	15.01.2015	Die Stellungnahme wurde verfristet vorgelegt. Die GPOH verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme.
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)		
von AWMF bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		Der BIV-OT verzichtet auf Abgabe einer Stellungnahme.
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	08.01.2015	Der ZVEI verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
GE Germany		
Mediso GmbH		
Philips GmbH	06.01.2015	Die Philips GmbH verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
Siemens AG		

C-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

C-5.1 Beschlussentwurf

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interimstaging)

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006, S. 4466, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage II („Methoden deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird unter A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) Nummer 9.1 wie folgt neu gefasst:

„9.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging

a) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2017

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V des G-BA vom 21. Oktober 2010, BAnz Nr. 192 (S. 4506) vom 21.12.2011 in der Fassung vom <Beschlussfassung von 2014>)

b) bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2021

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V des G-BA vom 21. Oktober 2010, BAnz Nr. 192 (S. 4506) vom 21.12.2011 in der Fassung vom <Beschlussfassung von 2014>)

c) bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie.

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2023

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V des G-BA vom 21. Oktober 2010, BAnz Nr. 192 (S. 4506) vom 21.12.2011 in der Fassung vom <Beschlussfassung von 2014>“

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

C-5.2 Tragende Gründe

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) bei
malignen Lymphomen (Interim-Staging)
und
über eine Änderung eines Beschlusses über
Maßnahmen zur Qualitätssicherung:
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) bei malignen
Lymphomen (Interim-Staging)

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1. Rechtsgrundlagen.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Prüfung der Voraussetzungen	2
2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf aussetzungsbezügliche Studien.....	3
2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse	3
2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien	4
3. Würdigung der Stellungnahmen	6
4. Bürokratiekostenermittlung.....	6
5. Verfahrensablauf.....	6
6. Fazit.....	7
7. Anhang - Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin vom 18. Juli 2014.....	10

1. Rechtsgrundlagen

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

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Verfahrens PET bzw. des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT der Jahre 2003 bzw. 2006 bei malignen Lymphomen gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V hatte der G-BA das Bewertungsverfahren über den Einsatz der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen mit Beschluss vom 21. Oktober 2010 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2014 befristet. Der Beschluss zur Änderung der KHMe-RL wurde im Bundesanzeiger am 21. Dezember 2011 (BAnz. Nr. 192, S. 4505) veröffentlicht.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde von einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation flankiert und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2014 befristet. Dieser Beschluss wurde im Bundesanzeiger am 21. Dezember 2011 (BAnz. Nr. 192, S. 4506) veröffentlicht.

Es erfolgt daher nun zeitgleich die Verlängerung der Gültigkeit der beiden vorgenannten Beschlüsse.

Der Aussetzungsbeschluss war von der Erwartung getragen, dass der Nachweis des Nutzens mittels geeigneter Studien erbracht werden kann, die zum Zeitpunkt der Aussetzung in Durchführung begriffen waren. Hierzu wurden dezidiert Studien, sowohl in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen (HD16- und HD18-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe) als auch in Bezug auf das Interim-Staging bei aggressivem Non-Hodgkin-Lymphomen (PETAL-Studie), in den Tragenden Gründen zu dem bezeichneten Aussetzungsbeschluss benannt und dies in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beratungsverfahren detailliert ausgeführt.

2.1 Prüfung der Voraussetzungen

Zur Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen nach Ablauf des bis Ende 2014 befristeten Aussetzungsbeschlusses war zunächst zu prüfen,

- ob die Erwartung, dass die genannten Studien nach deren Abschluss eine Nutzenbewertung der PET; PET/CT zum Interim-Staging ermöglichen, weiterhin besteht und wann diese Ergebnisse jeweils erwartet werden können (1. Kriterium).
- Es war weiterhin (2. Kriterium) zu prüfen, ob zwischenzeitlich Ergebnisse aus Studien publiziert worden sind (z. B. Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die zur Nutzenbewertung ebenfalls geeignet sind und ggf. auch eine frühere Entscheidung ermöglichen.
- Es war zusätzlich zu prüfen (3. Kriterium), ob weitere laufende Studien bekannt sind oder zwischenzeitlich neue laufende Studien begonnen wurden (z. B. auch Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen. Bewertet wurden diese insbesondere im Hinblick auf Ergebnisse, die früher zu erwarten sind als die Ergebnisse der Studien, die der Aussetzung zu Grunde gelegt wurden.

Zur Prüfung der drei genannten Sachverhalte wurde die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA gebeten, geeignete Recherchen durchzuführen. Sie hat die Ergebnisse dieser Recherchen am 18. Juli 2014 zur Verfügung gestellt (s. Kap. 7.1).

2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf aussetzungsbezügliche Studien

Nach den Ergebnissen dieser Recherchen ist (1. Kriterium) mit dem Abschluss der PETAL-Studie für das Ende des Jahres 2015 zu rechnen, der Abschluss der HD16- und der HD18-Studie wird für das Ende des Jahres 2019 erwartet. Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht in den genannten Zeiträumen abgeschlossen werden können, ergeben sich aus heutiger Sicht nicht. Es erscheint aber zweckmäßig, dies im Rahmen der vorgesehenen jährlichen Sachstandsberichte (nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerFO) jeweils zu prüfen.

2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse

Die Recherche nach zwischenzeitlich publizierten Ergebnissen (2. Kriterium) hat zur Identifizierung einer aktuellen Publikation¹ geführt, in der Ergebnisse zur PET;PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien im Rahmen der randomisierten H10-Studie und basierend auf einer präspezifizierten Interim-Analyse berichtet wurden. Das Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten in Bezug auf den primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS, progression free survival) beim Verzicht auf nachfolgende Strahlentherapie aufgrund von PET-Befunden zumindest nicht schlechter ausfallen (Nicht-Unterlegenheit) als bei der standardmäßigen Durchführung einer Strahlentherapie. Aufgrund des vermehrten Auftretens von Erkrankungs-Progressionen (s. Tabelle 1 – bei allen ausgewiesenen Ereignissen handelt es sich um Progressionen) in der Gruppe, bei der aufgrund von PET-Befunden eine nachfolgende Strahlentherapie unterblieb, hatte das unabhängige *Data Monitoring Committee* auf der Grundlage dieser Ergebnisse (Median der Nachbeobachtungszeit im Jahr 2010 war 1,1 Jahre) empfohlen, die Studie abzubrechen (keine weitere Rekrutierung und Randomisierung), da ersichtlich wurde, dass die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nicht mehr erreicht werden konnte.

¹ Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2014, Apr 20;32(12):1188-94

Tabelle 1 Ergebnisse von Raemaekers et al. 2014¹

Subset	No. of Patients	No. of Observed Events	HR	Adjusted CI*	P†	1-Year PFS	
						%	Adjusted CI*
Favorable					.017		
Standard	188	1	1.00			100.00	
Experimental	193	9	9.36	2.45 to 35.73		94.93	91.89 to 96.85
Unfavorable					.026		
Standard	251	7	1.00			97.28	95.17 to 98.48
Experimental	268	16	2.42	1.35 to 4.36		94.70	92.11 to 96.46

Abbreviations: HR, hazard ratio; PET, positron emission tomography; PFS, progression-free survival.
 *Confidence level adjusted to significance level used in interim test: 79.6% CI for favorable group and 80.4% CI for unfavorable group.
 †One-sided Wald-test P value of superiority test.

In Bezug auf die Bewertung der Relevanz der Ergebnisse für die Nutzenbewertung der PET; PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen ist zu berücksichtigen, dass die Studie stratifiziert durchgeführt wurde. Es wurden zwei Risikostrata definiert: Patientinnen und Patienten mit günstigerer (favorable) Prognose (H10 F-Stratum) sowie Patientinnen und Patienten mit ungünstigerer (unfavourable) Prognose (H10 U-Stratum). Der Befund in Bezug auf die ungünstigen Ergebnisse zum PET-Interimstaging trifft gleichermaßen auf beide Strata zu. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Einschlusskriterien für das H10 U-Stratum in Bezug auf das Erkrankungsstadium (Stadien IA, IIA, IB, IIB mit bestimmten zusätzlichen Risikofaktoren) im Sinne der aktuellen deutschen S3-LL² zur Diagnostik und Therapie von Hodgkin-Lymphomen einem Intermediären Stadium und nicht einem frühen Stadium entsprechen. In der Leitlinie (sowie in der HD17-Studie s. u.) wird hier ein auf dem BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison)-Schema beruhender Therapieansatz verfolgt. Hingegen basiert im Rahmen der H10-Studie (U-Stratum) die Therapie für diese Patientinnen- und Patientengruppe jedoch auf dem weniger intensiven, ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)-Schema. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der H10-Studie, soweit diese das U-Stratum betrifft, ist somit nicht gegeben.

Für das H10 F-Stratum (Stadien IA, IIA, IB, IIB ohne zusätzliche Risikofaktoren) gilt dies jedoch nicht. Hier entspricht sowohl die im Rahmen der S3-LL als auch die im Rahmen der HD16-Studie vorgenommene Stadienabgrenzung als auch das empfohlene bzw. untersuchte Therapieschema (basierend auf ABVD) sowie der PET-Einsatz wesentlich dem Vorgehen in der H10-Studie. Es ist demnach davon auszugehen, dass deren Ergebnisse für die Bewertung der PET; PET/CT hier von Bedeutung sind. Bislang liegen lediglich Interimsergebnisse vor, so dass die finale Analyse noch abzuwarten ist, um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können.

2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien

In Bezug auf weitere, noch laufende Studien (3. Kriterium) ist auf Grundlage der Auswertung der Ergebnisse der Recherche (s. Kap. 7.1, dort in Tabelle 3) zu prüfen, ob zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse bereits vor den Ergebnissen der genannten, die Aussetzung begründenden, Studien erwartet werden können. In Bezug auf das Interim-Staging bei der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen finden sich in der aktuellen Recherche die unter Nm. 1, 3, 5 und 7 in Kap. 7.1, dort in Tabelle 3 aufgelisteten Studien.

Der Studienregistereintrag der unter Nr. 1 aufgelisteten Studie (s. Kap. 7.1, a.a.O.) lässt nicht darauf schließen, dass diese Studie noch aktiv durchgeführt wird. Die Ergebnisse der unter den Nm. 3, 5 und 7 angegebenen Studien sind nicht vor 2018 zu erwarten. Einer inhaltlichen Bewertung dieser Studien bedarf es jedoch nicht, da die PETAL-Studie

² Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013. AWMF Registernummer: 018/029OL.

aussetzungsbegründend ist und deren Ergebnisse, wie oben dargestellt, bereits ab Ende 2015 zu erwarten sind.

Die in den Nrn. 2, 4, 6 und 8-10 aufgelisteten Studien gelten dem Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen. Der Studienregistereintrag der unter Nr. 2 gelisteten Studie lässt nicht darauf schließen, dass diese Studie noch aktiv durchgeführt wird. Bei der unter der Nr. 9 aufgelisteten Studie handelt es sich um die HD17-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe, die jedoch ebenfalls erst 2019 abgeschlossen werden soll. Hier sind somit ggf. zusätzliche Ergebnisse zu erwarten, jedoch nicht zu einem früheren Zeitpunkt als Ergebnisse aus der HD16- und der HD18- Studie. In der unter Nr. 8 angegebenen Studie wird keine PET; PET/CT-adaptierte Therapie durchgeführt, sodass diese Studie zur Nutzenbewertung nicht geeignet ist.

Die weiteren Studien zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen (Nrn. 4, 6) bei fortgeschrittenen Stadien basieren auf Therapieschemata, die nicht den in Deutschland verwendeten und in der aktuellen S3-LL dargelegten entsprechen. Dies betrifft insbesondere die in diesen Studien zur Anwendung kommenden, auf ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) basierenden Schemata zur initialen Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien. In der aktuellen S3-Leitlinie werden für fortgeschrittene Stadien dagegen auf BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) basierende Schemata empfohlen und in Deutschland bevorzugt verwendet. Daher ist im Ergebnis in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien, im Sinne einer Bewertung der Diagnostik in Zusammenhang mit den daraus resultierenden Therapien bzw. Therapieänderung, nicht davon auszugehen, dass aus diesen Studien Ergebnisse vorliegen werden, die ein Abwarten der Ergebnisse der HD18-Studie zu fortgeschrittenen Stadien entbehrlich machen.

In die Studie Nr. 10 (s. Kap. 7.1, dort in Tabelle 3, RAPID-Studie) wurden Patientinnen und Patienten im Stadium I A und II A mit oder ohne Risikofaktoren – sofern es sich dabei nicht um einen großen Mediastinaltumor handelt – eingeschlossen. Das Design der Studie sieht vor, dass Patienten nach 3 Zyklen ABVD eine PET-Untersuchung erhalten, die das Therapieansprechen bewerten soll. Das hier verwendete Chemotherapieregime entspricht lediglich für eine Teilgruppe der hier eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, die im frühen Stadium (Patientinnen und Patienten im Stadium 1 A bis 2 B ohne Risikofaktoren) mindestens 2 Zyklen ABVD mit anschließender Bestrahlung vorsieht. Aufgrund der Tatsache, dass die deutsche S3-Leitlinie Patientinnen und Patienten im Stadium I A und II A mit Risikofaktoren, die in der RAPID-Studie auch 3 Zyklen ABVD erhalten, mindestens dem intermediären Stadium zuordnet und hier eine Chemotherapie empfiehlt, die sich aus 2 Zyklen BEACOPP und 2 Zyklen ABVD mit folgender Bestrahlung zusammensetzt, ist die Studie nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Eine Übertragbarkeit wird nur möglich sein, wenn es zu einer stratifizierten Auswertung kommt, die ermöglicht, Patientinnen und Patienten mit und ohne Risikofaktoren zu analysieren. Die Studie soll Ende 2015 abgeschlossen werden.

Die Studie sieht vor, bei einem positiven Befund die Standardtherapie fortzusetzen (ein weiterer Zyklus ABVD und eine anschließende Strahlentherapie), bei einem negativen PET-Befund Patienten entweder zur Durchführung der Strahlentherapie oder zu keiner weiteren Therapie zu randomisieren. Es liegt das Ergebnis einer geplanten Interim-Analyse vor, das bisher allerdings nur als Abstract publiziert wurde³. Für den primären Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival), und das Gesamtüberleben wurden die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 4 Jahren (45,7 Monaten) erzielt.

³ Reford J, Barrington S, Counsell N. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 547.

Tabelle 2 Ergebnisse RAPID-Studie (Interim-Analyse³)

Outcomes by PET status after 3 cycles ABVD and subsequent treatment

	PET negative; randomised to IFRT (n=209)	PET negative; randomised to NFT (n=211)	PET positive; 4th cycle ABVD/IFRT (n=145)
Progressions	9	20	11
Deaths	6	1	8
PFS at 3 years*	93.8%	90.7%	85.9%
OS at 3 years*	97.0%	99.5%	93.9%

*from randomisation in PET negative group and from registration in PET positive group.
IFRT is involved field radiotherapy, NFT is no further treatment

Diese Ergebnisse zeigen eine erhöhte Rate an Progressionen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne weitere Therapie nach negativem PET-Befund (20 von 211) gegenüber der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit folgender Strahlentherapie (9 von 209). Die Studie beabsichtigt, die Hypothese zu prüfen, ob ein PET-gesteuerter Verzicht auf weitere Strahlentherapie (NFT, *no further therapy*) einer Durchführung der Strahlentherapie nicht unterlegen ist. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde im Rahmen der Studie auf 7% festgelegt, d. h. dass die Studienverantwortlichen davon ausgehen, dass auch eine höhere Rate von Progressionen unter PET-gesteuerter Unterlassung als akzeptabel angesehen wird, sofern diese ein Ausmaß von -7% nicht überschreitet. Dies ist bisher aufgrund der Zwischenergebnisse noch unsicher, da die Grenze des Konfidenzintervalles über den Wert von -7% hinausgeht (Risikodifferenz -2,9%, 95% Konfidenzintervall -10,7 bis 1,4%). Demgegenüber zeigt der Vergleich der Todesfälle Vorteile für die PET-negativen Patienten ohne Strahlentherapie (6 Todesfälle mit IFRT, 1 Todesfall ohne Strahlentherapie, 8 Todesfälle bei den PET-positiven Patienten). Die Todesursachen werden in dem Abstract nur teilweise berichtet. Die Autoren schlussfolgern, dass auf Grundlage der PET eine Strahlentherapie bei Patienten mit Stadium IA/IIA HL verzichtbar ist. Bislang liegt nur ein Kongressabstrakt vor, so dass eine abschließende Bewertung erst mit Vorliegen der Volltextpublikation möglich sein wird. Eine Übertragbarkeit ist aber aus bereits dargestellten Gründen eher fraglich.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Allerdings fallen bei den Leistungserbringern bis zum Zeitpunkt des Außerkrafttretens der entsprechenden Regelungen die mit den bereits geltenden Qualitätssicherungsmaßnahmen einhergehenden Bürokratiekosten weiterhin an.

5. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

6. Fazit

Der Beschluss vom 21. Oktober 2010 zur Aussetzung beruhte maßgeblich auf der Erwartung, dass durch die HD16- und die HD18-Studie in Bezug auf Hodgkin-Lymphome sowie durch die PETAL-Studie in Bezug auf aggressive Non-Hodgkin-Lymphome Erkenntnisse zur Nutzenbewertung nach Abschluss dieser Studien vorliegen werden, die einen Beschluss über die Beibehaltung oder den Ausschluss der PET; PET/CT zum Interim-Staging in diesen Indikationen in der Krankenhausversorgung ermöglichen.

Angesichts des Endes der Befristung des genannten Beschlusses war zu prüfen, ob diese Erwartung weiterhin besteht und ob zwischenzeitlich weitere Erkenntnisse vorliegen, die eine Richtlinienänderung erforderlich machen.

1. Kriterium: In Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen ist für frühe (HD16), intermediäre (HD17) und fortgeschrittene Stadien (HD18) sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen (PETAL) nach wie vor zu erwarten, dass nach Abschluss dieser die Aussetzung begründenden Studien Ergebnisse vorliegen, die spätestens dann eine Nutzenbewertung ermöglichen.

2. Kriterium: Es liegen lediglich in Bezug auf das Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium publizierte Interim-Ergebnisse der H10F-Studie vor. Diese sprechen tendenziell gegen die Anwendung der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium, da die Studie aufgrund des Nichterreichens der Studienhypothese (Nicht-Unterlegenheit im progressionsfreien Überlebens eines PET-gesteuerten Verzichts auf Strahlentherapie gegenüber einer Strategie mit anschließender Bestrahlung) abgebrochen wurde. Eine abschließende Bewertung wird aber erst mit Vorliegen der Endergebnisse möglich sein.

3. Kriterium: Bei der Prüfung in Bezug auf weitere laufende oder zwischenzeitlich neu angelaufene Studien (z. B. auch Studien, die beim Beschluss der Aussetzung nicht bekannt oder nicht in Studienregister identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen könnten, wurde hinsichtlich der Anwendung der PET; PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien die laufende RAPID-Studie identifiziert. Für die RAPID-Studie liegen lediglich Interim-Ergebnisse in Form eines Kongressabstracts vor, die zum jetzigen Zeitpunkt für die gegenwärtigen Beratungen keine neuen Erkenntnisse liefern und aufgrund der mangelnden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext möglicherweise auch zu einem späteren Zeitpunkt keine neuen Erkenntnisse für die laufenden Beratungen liefern wird. Ergebnisse zumindest ebenso geeigneter Studien zu einem früheren Zeitpunkt als oben dargestellt sind in Bezug auf intermediäre und fortgeschrittene Stadien insbesondere auch deshalb nicht zu erwarten, da sich die therapeutischen Vorgehensweisen in anderen laufenden Studien von denjenigen unterscheiden, die in Deutschland (auch auf Grundlage der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie) angewandt werden.

Abschließende Bewertung

In Bezug auf die Anwendung der PET; PET/CT zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in intermediären und fortgeschrittenen Stadien empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie, diese nur im Rahmen von Studien anzuwenden und andernfalls von der Standardtherapie nicht abzuweichen. Der G-BA schließt sich dieser Empfehlung an.

Auch beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium empfiehlt der G-BA angesichts der bisher vorliegenden und hier dargestellten Studienergebnisse die PET; PET/CT zur Therapieentscheidung ebenfalls nur im Rahmen von Studien anzuwenden.

Die Aussetzungsfrist der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET;PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen in frühen Stadien wird verlängert und bis zum 31. Dezember 2023 befristet, in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt abschließende Ergebnisse der HD16-Studie vorliegen oder dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Sollten belastbare, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse der H10-F- und der RAPID-Studie zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen, sind die Beratungen zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

Die Aussetzungsfrist der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen in intermediären und fortgeschrittenen Stadien wird verlängert und bis zum 31. Dezember 2021 befristet; in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt abschließende Ergebnisse der HD17- und der HD18-Studie vorliegen oder dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Bei der Aussetzung der Beschlussfassung in Bezug auf das Interim-Staging mit PET; PET/CT bei aggressivem Non-Hodgkin-Lymphomen ist nach wie vor zu erwarten, dass die Ergebnisse der die Aussetzung begründenden PETAL-Studie, die Ende 2015 abgeschlossen werden soll, eine Nutzenbewertung ermöglichen. Die Befristung der weiteren Aussetzung erfolgt daher bis zum 31. Dezember 2017, in der Erwartung, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine Publikation der abschließenden PETAL-Ergebnisse vorliegt oder die Ergebnisse dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

7. Anhang - Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin vom 18. Juli 2014

Anmerkung: Die Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin ist in Kapitel B abgebildet.

C-6 Auswertung der Stellungnahmen

C-6.1 Schriftliche Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang zu diesem Dokument abgebildet.

C-6.1.1 Fristgerecht eingegangene Stellungnahmen der im Kapitel C-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
BÄK	Die Bundesärztekammer hat zur vorgesehenen Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung einschließlich der flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung keine Änderungshinweise.	Die Stellungnehmerin stimmt dem Beschlussentwurf zu.	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.
SSK	Die Strahlenschutzkommission stimmt beiden Beschlussvorlagen grundsätzlich zu. Es ist aber zu beachten, dass bei der Indikation zur FDG-PET/(CT) bei Lymphomen aus Sicht der SSK die Rechtfertigung für die FDG-PET/(CT) für die klinische Anwendung aus der Risiko-Nutzen Abwägung prinzipiell gegeben ist (vgl. § 4 Abs. 2 StrlSchV; § 2a Abs. 2 RöV). Darüber hinaus muss im Einzelfall vor der Durchführung der Untersuchung von einem im Strahlenschutz für das Anwendungsgebiet PET/(CT) fachkundigen Arzt unter Berücksichtigung des individuellen Erkrankungsgeschehens eine rechtfertigende Indikation gestellt werden (§ 80 StrlSchV; § 23 RöV). Weiterhin ist festzustellen, dass sich im Krankenhausbereich FDG-PET/(CT) Untersuchungen bei vielen Fragestellungen im Rahmen der Behandlung von Lymphomen als sehr hilfreich für den Behandlungsprozess und damit auch als indiziert herausgestellt haben und daher auch häufig durchgeführt werden. Dies ist nicht nur in Deutschland so, sondern breit anerkannte internationale Praxis ¹ . Im Vordergrund sollte hierbei die qualifizierte Stellung der Indikation stehen (z. B. durch ein Tumorboard), um eine hohe Ergebnisqualität auch hinsichtlich des	Die Stellungnehmerin stimmt dem Beschlussentwurf grundsätzlich zu. Position DKG/PatV Die Ausführungen zu der Indikation Lymphome im Allgemeinen sind nachvollziehbar. Leider wurde 2010 durch einen G-BA-Beschluss ein weitreichender, viele Teilindikationen betreffender Ausschluss zur Methode PET/PET-CT bei malignen Lymphomen erzielt. Gegenstand der aktuellen Beschlussfassung ist aber speziell das Interimstaging, für das aufgrund der aktuellen Datenlage die Aussetzung zum jetzigen Zeitpunkt gerechtfertigt ist; dies gilt für die beiden angesprochenen Ver-	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Strahlenschutzes zu erzielen. Eine formale Aufteilung der Leistungserbringung nach ambulant / stationär stellt hingegen kein eigenständiges Qualitätsmerkmal dar und verursacht häufig unnötige organisatorische Probleme für die Leistungserbringer wie auch für die Patienten.</p> <p>¹ Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229.</p>	<p>sorgungssektoren gleichermaßen. Für den Krankenhaussektor ist es unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens weiterhin möglich, die Leistung zu erbringen. Nach § 135 Abs. 1 SGB V aber gilt im ambulanten Sektor das Verbot mit Erlaubnisvorbehalt; daher wird bei einer Aussetzung der Beschlussfassung die Leistung vorerst nicht in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufgenommen. Naturgemäß kommt es dadurch trotz sektorenübergreifender, einheitlicher Bewertung – ohne Definition eines eigenständigen Qualitätsmerkmals – zu unterschiedlichen Möglichkeiten, die Leistung zu erbringen.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Gegenstand der aktuellen Beschlussfassung ist das Interimstaging, für das aufgrund der aktuellen Datenlage die Aussetzung zum jetzigen Zeitpunkt gerechtfertigt ist; dies gilt für die beiden angesprochenen Versorgungssektoren gleichermaßen.</p>	
<p>Philips GmbH</p>	<p>Die weitere Aussetzung des Bewertungsverfahrens ist mit Blick auf die benannten laufenden Studien in der vorgeschlagenen Form sinnvoll.</p>	<p>Die Stellungnehmerin stimmt dem Beschlussentwurf zu.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.</p>
<p>ZVEI</p>	<p>Die weitere Aussetzung des Bewertungsverfahrens ist mit Blick auf die benannten laufenden Studien in der vorgeschlagenen Form sinnvoll.</p>	<p>Der Stellungnehmer stimmt dem Beschlussentwurf zu.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			nen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.
<p>DEGRO</p>	<p>Aus Sicht der DEGRO sollte die Zeitschiene der GBA-Richtlinie verändert werden. Die Festlegung beim M. Hodgkin bis 2021 bzw. 2023 ist nicht angemessen, da in den nächsten Jahren neue Studienergebnisse zum PET Staging bei den malignen Lymphomen erscheinen werden. Daher würde ich empfehlen diese Richtlinie längstens bis zum 31.12.2017 zeitlich zu begrenzen.</p> <p>Bereits die aktuelle Lugano-Klassifikation zeigt, dass die PET im primären Staging international viel häufiger durchgeführt wird als dies in Deutschland der Fall ist. Auch die Involved Node Therapie basiert ja letztendlich auf der initialen PET. Wenn also dem Vorschlag des GBA jetzt zugestimmt wird, zementieren wir die derzeitige Praxis bis 2023. Dadurch würden wir uns im internationalen Vergleich in eine schlechte Position bringen.</p> <p>Ich würde daher vorschlagen die Zeitschiene möglichst eng zu fassen und dann mit der Erwartung neuer Literatur neu zu entscheiden. (...). In zwei Jahren muss die Frage des PET Staging anhand der dann zur Verfügung stehenden Literatur neu und eingehend evaluiert werden.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Das hier angesprochene primäre Staging ist 2010 leider durch den G-BA gegen die auch hier genannten, internationalen Empfehlungen aus dem GKV-Leistungskatalog ausgeschlossen worden und ist nicht Gegenstand der aktuellen Beschlussfassung. Die aktuelle Beschlussfassung gilt lediglich dem Interimstaging. Angesichts der genannten, aktuell laufenden Studien zum Interimstaging wird die Dauer der Aussetzung als gerechtfertigt angesehen. Der G-BA wird aber seine Beratungen auch vor Ablauf der Aussetzungszeitraum wieder aufnehmen, sofern zu einem früheren Zeitpunkt Studienergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung ermöglichen.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Gegenstand der Beratungen ist das Interimstaging und nicht das primäre Staging. Angesichts der genannten, aktuell laufenden Studien zum Interimstaging wird die Dauer der Aussetzung als gerechtfertigt angesehen. Der G-BA wird aber seine Beratungen auch vor Ablauf der Aussetzungszeitraum wieder aufnehmen, sofern</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		zu einem früheren Zeitpunkt Studienergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung ermöglichen.	
<p>DGHO</p>	<p>Zusammenfassung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss plant die Aussetzung des Bewertungsverfahrens über die Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie (PET/CT) bei Patienten mit malignen Lymphomen bis in die Jahre 2017 bis 2023. Hintergrund ist das Fehlen von Ergebnissen qualitativ hochwertiger Studien, die als Grundlage weiterführender Entscheidungen dienen können. Die DGHO begrüßt die differenzierte Diskussion und akzeptiert die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zum Interimstaging. Diese Entscheidung ermöglicht weiterhin die Durchführung dieser Untersuchungen in der Therapiesteuerung.</p> <p>Nicht akzeptabel ist das Vorgehen vor und nach der Erstlinientherapie. Hier ist das PET/CT von Patienten mit Hodgkin-Lymphom und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen weiterhin nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Das ist eine kritische Abweichung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktuellen internationalen Leitlinien - Beschluss des G-BA zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit denselben Diagnosen im stationären Bereich. <p>Wir bitten kritisch zu überprüfen, wie eine unterschiedliche Betreuung von Patienten <18 Jahre versus > 18 Jahre vermieden und wie eine Anpassung an internationale Standards bei der Erstdiagnose gesichert werden kann.</p> <p>Einleitung</p> <p>Die Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) wurde vor mehr als 10 Jahren in viele Bereiche der Medizin eingeführt. Anwendungsgebiete waren vor allem die Erstdiagnostik maligner Erkrankungen im Rahmen eines Staging sowie Verlaufsbeobachtungen nach medikamentöser Tumortherapie. Die Einführung erfolgte für viele Anwendungsgebiete ohne das Vorliegen qualitativ hochwertiger Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren.</p> <p>Bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen korreliert der Befund einer frühzeitigen PET/CT-Untersuchung unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie gut mit der langfristigen Prognose. Diese Daten haben dazu geführt, dass das PET/CT bereits im Jahre 2007 in die Kriterien der International Working Group [1] aufgenommen wurde. Dies wurde in der 2014 publizierten Lugano-Klassifikation fortgeschrieben [2].</p>	<p>Die Stellungnehmerin stimmt dem Beschlussentwurf zu.</p> <p>Position DKG/PatV</p> <p>Das hier angesprochene primäre Staging ist 2010 leider durch den G-BA gegen die auch hier genannten, internationalen Empfehlungen aus dem GKV-Leistungskatalog ausgeschlossen worden und ist nicht Gegenstand der aktuellen Beschlussfassung. Die aktuelle Beschlussfassung gilt lediglich dem Interimstaging.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit malignen Lymphomen ist die Beschlussfassung von PET/PET-CT laut G-BA-Beschluss von 2013 – vorerst bis zum 31.12.2018 – ausgesetzt worden. Eine parallele Öffnung für Erwachsene (> 18 Jahre), mit der eine Ungleichbehandlung, die medizinisch nicht gerechtfertigt ist, hätte verhindert werden können, ist aber leider nicht erfolgt. Da die aktuelle Beschlussfassung lediglich dem Interimstaging gilt, kann diese das genannte Versorgungsdefizit nicht beseitigen.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Andere Indikationen als das im Aussetzungsbeschluss genannte Interimstaging sind nicht Gegenstand dieser Beschlussfassung.</p> <p>Dem G-BA liegen darüber hinaus keine Studien vor, die einen Nutzen der PET/CT</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Vorgehen des G-BA</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sich mit seinem Unterausschuss Methodenbewertung in den letzten Jahren wiederholt und intensiv mit dem Thema der PET (PET) in verschiedenen Indikationen beschäftigt. Grund sind höhere Kosten im Verhältnis zu anderen bildgebenden Verfahren.</p> <p>Im Jahr 2010 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zum diagnostischen PET-Einsatz bei Lymphompatienten bis zum 31. Dezember 2014 ausgesetzt. Er schlägt jetzt vor, die Aussetzung folgendermaßen fortzuschreiben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für aggressive Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie bis zum 31. Dezember 2017 - für Hodgkin-Lymphome im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie bis zum 31. Dezember 2021 - für Hodgkin-Lymphome im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie bis 31. Dezember 2023. <p>Wir unterstützen grundsätzlich die kritische Auseinandersetzung des G-BA mit dem Einsatz des PET/CT. Anlage 6 „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)“ enthält eine umfassende Übersicht zum Stand des Wissens und zum Standes der wissenschaftlichen Diskussion. Kritisch überprüft werden muss vor allem, ob Befunde des PET/CT nicht nur prognostisch relevant sondern prädiktiv für die weitere Therapie sind. Standard-setzende Studien werden z. Zt. in Deutschland und mit maßgeblicher deutscher Beteiligung durchgeführt.</p> <p>Dennoch gibt es zwei Punkte, in denen der jetzige Aussetzungsbeschluss mit internationalen Leitlinien (Kapitel 4) und anderen Regelungen in Deutschland (Kapitel 5) nicht vereinbar ist.</p> <p>Abweichungen von internationalen Empfehlungen</p> <p>Ein korrektes Staging ist beim Hodgkin-Lymphom insbesondere vor dem Hintergrund der Stadien-adaptierten Therapiestrategien mit sehr unterschiedlichen Belastungen für die Patienten besonders bedeutsam. Es ist hinreichend und in zahlreichen Arbeiten gezeigt worden, dass die PET als diagnostische Maßnahme zusätzlich zur CT bei einem relevanten Anteil von Patienten zur Änderung des Therapiekonzepts führt. Die aktuelle deutsche Regelung sieht keine PET/CT-Diagnostik vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie vor und schreibt dies für die nächsten Jahre fort. Dieses Vorgehen weicht von den Empfehlungen der International Working Group und der aktuellen Lugano-Klassifikation ab, siehe Abbildung 1 [1]:</p>	<p>für Primär-staging bei Patienten mit M. Hodgkin oder aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen belegen.</p> <p>Der Beschluss zur PET/CT beim Primär-staging bei Kindern, der ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Beschlussfassung ist, trägt der besonderen Situation im Sinne erwarteter Studienergebnisse zu dieser Patientengruppe Rechnung (vgl. hierzu Tragende Gründe zum Beschluss https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2284/2013-04-18_KHMe-RL_PET-malign-Lymphome-Kinder_TrG.pdf).</p> <p>Die PET nach Erstlinientherapie beim M. Hodgkin zur Entscheidung für oder gegen eine anschließende Radiatio ist bereits GKV-Leistung (Beschlussfassung 10/2010).</p> <p>Ob sich eine Stadieneinteilung anhand neuer diagnostischer Methoden besser für Therapieentscheidungen eignet als eine herkömmliche, muss anhand des patientenrelevanten Nutzens gezeigt werden, die diagnostische Genauigkeit reicht hier als Nutzenbeleg nicht aus.</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf																																												
	<p style="text-align: center;">Table 1. Criteria for Involvement of Site</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Tissue Site</th> <th style="width: 15%;">Clinical</th> <th style="width: 15%;">FDG Avidity</th> <th style="width: 15%;">Test</th> <th style="width: 40%;">Positive Finding</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Lymph nodes</td> <td rowspan="2">Palpable</td> <td>FDG-avid histologies</td> <td>PET-CT</td> <td>Increased FDG uptake</td> </tr> <tr> <td>Nonavid disease</td> <td>CT</td> <td>Unexplained node enlargement</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Spleen</td> <td rowspan="2">Palpable</td> <td>FDG-avid histologies</td> <td>PET-CT</td> <td rowspan="2">Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules</td> </tr> <tr> <td>Nonavid disease</td> <td>CT</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Liver</td> <td rowspan="2">Palpable</td> <td>FDG-avid histologies</td> <td>PET-CT</td> <td>Diffuse uptake, mass</td> </tr> <tr> <td>Nonavid disease</td> <td>CT</td> <td>Nodules</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CNS</td> <td rowspan="3">Signs, symptoms</td> <td></td> <td>CT</td> <td>Mass lesion(s)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MRI</td> <td>Leptomeningeal infiltration, mass lesions</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CSF assessment</td> <td>Cytology, flow cytometry</td> </tr> <tr> <td>Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)</td> <td>Site dependent</td> <td></td> <td>PET-CT*, biopsy</td> <td>Lymphoma involvement</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography. *PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.</small></p> <p>Erhöhte FDG-Anreicherung ist in den internationalen Empfehlungen ein Kriterium zur Diagnose eines Lymphknotenbefalls und kann mittelfristig zu Differenzen beim Vergleich deutscher und internationaler Daten in Krebsregistern führen. Diese Vergleiche können sowohl die Manifestation der Erkrankungen bei Erstdiagnose als auch die Therapieergebnisse betreffen.</p> <p>Wir schlagen folgende Änderung vor: „Die <u>Indikationsstellung für das PET/CT besteht zum Staging vor Einleitung der Therapie</u> sowie bei Patientinnen oder ...</p> <p>Abweichungen zur Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat der G-BA im April 2013 auch das PET/CT vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie die „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ aufgenommen. Insbesondere das Hodgkin-Lymphom ist ein Malignom der Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Nach dem G-BA Beschluss werden Jugendliche <18 Jahre anders als junge Erwachsene >18 Jahre behandelt. Das ist medizinisch nicht gerechtfertigt.</p> <p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"> Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-586, 2007. DOI 10.1200/JCO.2006.09.2403 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32:3059-3068, 2014. JCO.2013.54.8800. 	Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding	Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Increased FDG uptake	Nonavid disease	CT	Unexplained node enlargement	Spleen	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules	Nonavid disease	CT	Liver	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, mass	Nonavid disease	CT	Nodules	CNS	Signs, symptoms		CT	Mass lesion(s)		MRI	Leptomeningeal infiltration, mass lesions		CSF assessment	Cytology, flow cytometry	Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement		
Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding																																											
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Increased FDG uptake																																											
		Nonavid disease	CT	Unexplained node enlargement																																											
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules																																											
		Nonavid disease	CT																																												
Liver	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, mass																																											
		Nonavid disease	CT	Nodules																																											
CNS	Signs, symptoms		CT	Mass lesion(s)																																											
			MRI	Leptomeningeal infiltration, mass lesions																																											
			CSF assessment	Cytology, flow cytometry																																											
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement																																											

C-6.1.2 Verfristet eingegangene Stellungnahmen der im Kapitel C-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
<p>GPOH</p>	<p>Das Interim-FDG-PET bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom hat sich in den zurückliegenden Jahren eindeutig bewährt. So kann nach den vorliegenden Ergebnissen der EuroNet-PHL-C1 Studie bei 50% der Patienten auf die Radiotherapie verzichtet werden. Nach der letzten Interimsanalyse führt diese Therapiereduktion maximal zu einer 3-5%igen Reduktion des Ereignisfreien Überlebens. Die entsprechenden Daten können von der GPOH-Hodgkin-Studiengruppe (vertreten durch Prof. Körholz) bei einer Anhörung gerne präsentiert werden.</p> <p>In dem Protokoll CCG 5942 der amerikanischen Kinder-Hodgkin Studiengruppe wurden Patienten mit einem negativen Gallium-Szintigramm am Ende der Chemotherapie für eine Weiterbehandlung mit Radiotherapie oder einen Stopp der Therapie randomisiert. Obwohl das 10 Jahre Ereignisfreie Überleben um 9% niedriger lag in der Gruppe ohne Radiotherapie, war das 10-Jahre Gesamtüberleben nicht geringer (Wolden et al., JCO 2012; 30: 3174 – 3180). Bedenkt man nun, dass das Langzeitüberleben nach 25- 30 Jahren entscheidend vom Auftreten in der Regel durch die Radiotherapie induzierter Sekundärmalignome geprägt wird (Spätfolgenbericht Prof. Schellong; Bhatia et al., JCO 2003; 21. 4386- 4394), kann man – trotz etwas erhöhter Rezidivrate - unschwer langfristig einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten ohne Radiotherapie postulieren. Dieser dürfte auch bei den in der C1 Studie behandelten Patienten angenommen werden, wobei der Einsatz des early response FDG-PET nach zwei Kursen Chemotherapie den weitergehenden Vorteil hat, dass auch die Rezidivrate bei Weglassen der Radiotherapie deutlich niedriger liegt als in der von Wolden et al. beschriebenen Studie. In der kommenden EuroNet-PHL-C2 Studie soll durch eine Quantifizierung des PET-Befundes (Hasenclever et al., Eur J Nucl. Med 2014) die Vergleichbarkeit der PET Restbefunde erhöht werden. Die Quantifizierung der PET-Befunde bei ca. 900 in der C1 Studie behandelten Patienten zeigen, dass eine „normalen“ Reaktion des Lymphoms auf zwei Kurse Chemotherapie bei einem FDG-PET-Restsignal von Deauville Score <4 liegt. In der C1 Studie wurde als Grenzwert ein Deauville Score 3 verwendet. Die in der C2 Studie geplante Verschiebung des Grenzwertes wird dazu führen, dass noch mehr Patienten vom Weglassen der Radiotherapie profitieren können.</p> <p>Zudem wird in dieser Studie in einem Randomisationszweig die Chemotherapie in Analogie zur HD-15-Studie (Engert et al., Lancet 2012 379:1791 – 1799) intensiviert. Bei diesen Patienten werden ebenfalls in Analogie zur HD-15 Studie nur noch die Lymphknoten bestrahlt, die in einem late-reponse PET am Ende der Chemotherapie noch PET-positiv sind. Hierdurch wird die Zahl der Radiotherapieapplikationen weiter abnehmen und die Bestrahlungsfelder weiter eingegrenzt werden.</p>	<p>Die Stellungnehmerin stimmt dem Beschlussentwurf zu.</p> <p>Position DKG/PatV</p> <p>Die von der Stellungnehmerin auf Grundlage der ersten Ergebnisse der EuroNet-PHL-C1 Studie geforderte Neuberatung und Zulassung des initialen PET auch für Erwachsene ist nachvollziehbar, für die aktuelle Beschlussfassung aber nicht von Relevanz, da diese lediglich dem Interimstaging gilt. Das aufgrund des G-BA-Beschlusses von 2010 herrschende Versorgungsdefizit für Erwachsene bezüglich des Primärstagings kann durch den vorliegenden Beschlussentwurf nicht aufgehoben werden.</p> <p>Die Überlegungen der Stellungnehmerin, angesichts der Erkenntnisse zum Interimstaging bei Kindern und Jugendlichen das Bewertungsverfahren für Erwachsene nicht nur auszusetzen, sondern die Methode einzuschließen, sind nachvollziehbar. Angesichts aber der im Beschlussentwurf genannten, aktuell laufenden Studien zum Interimstaging bei Erwachsenen wird eine Verlängerung der Aussetzung zum jetzigen Zeitpunkt als gerechtfertigt angesehen. Eine Berücksichtigung der genannten Studienergebnisse zu Kindern und Jugendlichen wird bei Wiederaufnahme der Beratungen und vor abschließender Nutzenbewertung erfolgen, sofern sie Analogieschlüsse für die Anwendung der PET bei Erwachsenen</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ist eine Änderung im Beschlussentwurf nicht erforderlich.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Als Fachgesellschaft gehen wir davon aus, dass das im Studienprotokoll vorgesehene initiale PET, das early-Response PET nach zwei Kursen Chemotherapie und das late-response PET entsprechend den Regularien des GBA Kinderonkologie auch weiterhin durch die gesetzlichen Krankenkassen getragen wird.</p> <p>Aufgrund der Datenlage bei den Kindern und Jugendlichen und der Tatsache, dass auch für die jungen erwachsenen Patienten die Lebensprognose ebenso wie bei den Adoleszenten und Kindern durch die Entwicklung Radiotherapie-induziert Sekundärmalignome und nicht durch eine kurzfristig erhöhte Rezidivrate (bei Weglassen der Radiotherapie) bestimmt wird, empfehlen wir nachhaltig, dass die bestehende Aussetzung verlängert wird. Es wäre auch zu überlegen, ob nicht ein Einschluss für diese Patientengruppe ebenfalls medizinisch sachgerecht wäre. Darüber hinaus hat sich das initiale FDG-PET zur korrekten Stadienzuordnung im Rahmen der EuroNet-PHL-C1 Studie bei über 2200 Patienten eindeutig bewährt. Daher sollte auch für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin – diesmal ohne Altersbegrenzung – die Durchführung des initialen PET erneut beraten und zugelassen werden.</p>	<p>erlauben. Dies wird zu gegebener Zeit überprüft werden. Darüber hinaus wird und muss der G-BA seine Beratungen auch vor Ablauf der Aussetzungszeitraum wieder aufnehmen, sofern zu einem früheren Zeitpunkt Studienergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung ermöglichen.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Andere Indikationen als das im Aussetzungsbeschluss genannte Interimstaging sind nicht Gegenstand dieser Beschlussfassung.</p> <p>Der Beschluss zur PET/CT beim Primärstaging bei Kindern, der ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Beschlussfassung ist, trägt der besonderen Situation im Sinne erwarteter Studienergebnisse zu dieser Patientengruppe Rechnung (vgl. hierzu Tragende Gründe zum Beschluss https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2284/2013-04-18_KHMe-RL_PET-malign-Lymphome-Kinder_TrG.pdf).</p> <p>Insofern neuere Ergebnisse aus zur Nutzenbewertung geeigneten Studien vorliegen, kann die Beratung zu ausgesetzten Beschlüssen durch den G-BA auch vor Ablauf der Befristung der Aussetzung wieder aufgenommen werden.</p>	

C-6.2 Mündliche Stellungnahmen

Alle Institutionen / Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, haben erklärt, dass sie keine mündliche Stellungnahme abgeben werden. Eine diesbezügliche Anhörung fand daher nicht statt.

C-7 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT)
bei malignen Lymphomen (Interimstaging) i.V.m. der Änderung eines Be-
schlusses zu flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-
Beschluss)

Berlin, 12.01.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 01.12.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interimstaging) - aufgefordert.

Ziel der Richtlinienänderung ist die Verlängerung der Aussetzung der Bewertungsverfahren inklusive der entsprechenden Anpassungen in den flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung. Die Verlängerung der Aussetzungsfrist ergibt sich aus einer zwischenzeitlichen Überprüfung der aktuellen Studienlage und noch abzuwartender finaler Analysen.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hat zur vorgesehenen Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung einschließlich der flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung keine Änderungshinweise.

Berlin, 12.01.2015



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

Von: [DEGRO](#)
An: ["Wolfgang Müller"; Zöhl, Elke](#)
Cc: michael.baumann@uniklinikum-dresden.de; Normann.Willich@ukmuenster.de; st-gba@awmf.org
Thema: AW: AWMF: Stellungnahmeverfahren | Verlängerung der Aussetzung der Beratungen über die PET; PET/CT bei malignen Lymphomen
Datum: Mittwoch, 7. Januar 2015 16:12:41
Anlagen: [image001.png](#)

Sehr geehrte Frau Zöhl, sehr geehrter Herr Müller,

im Namen unseres Präsidenten, Herrn Professor Baumann, sowie unseres Geschäftsführers, Herrn Professor Willich, möchte ich Ihnen mitteilen, dass die DEGRO mit dem vorgesehenen Beschluss einverstanden ist und keine Änderungswünsche hat.

Freundliche Grüße aus Berlin



Deutsche Gesellschaft für Radiotherapie e.V.

Heide Müller

DEGRO-Geschäftsstelle

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Tel.: (030) 8441 9188

Fax: (030) 8441 9189

Mail: office@degro.org

www.degro.org

Von: Normann.Willich@ukmuenster.de
An: [SN PET](#)
Cc: [Prof. Dr. Michael Baumann](#); [Schmidberger, H. Prof. Dr.](#); hans.eich@ukmuenster.de; [Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic](#); [Lukas, P., Prof. Dr.](#); [Heide Müller \(office@degro.org\)](mailto:Heide.Mueller@degro.org)
Thema: WG: AWMF: Stellungnahmeverfahren | Verlängerung der Aussetzung der Beratungen über die PET; PET/CT bei malignen Lymphomen
Datum: Montag, 12. Januar 2015 19:38:44
Anlagen: [Lugano Classification 2014 JCOpdf.pdf](#)

Sehr geehrter Herr Kollege Sonntag,

in dem oben genannten Stellungnahmeverfahren hatte ich Sie kürzlich informiert, dass die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) die gemachten Beschlussvorschläge ohne kritische Anmerkungen oder Änderungsvorschläge unterstützt.

Heute, also exakt am Tage der Deadline für Stellungnahmen, möchte ich Ihnen aber noch die mir heute zugegangene nachstehende Stellungnahme von Herrn Professor Schmidberger zuleiten und Sie bitten, diese Einlassung noch als Stellungnahme der DEGRO zu akzeptieren.

Mit bestem Dank und freundlichen Grüßen

N. Willich

Univ.-Prof. Dr. Normann Willich
Geschäftsführer DEGRO
Tel.: +49(0)2516285332
Fax: +49(0)2516285331

Von: Schmidberger, Heinz [heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de]
Gesendet: Montag, 12. Januar 2015 14:04
An: Willich, Normann; Eich, Hans Theodor; Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic; Schmidberger, H. Prof. Dr.; Lukas, P., Prof. Dr.
Cc: Prof. Dr. Michael Baumann; Heide Müller (office@degro.org)
Betreff: AW: AWMF: Stellungnahmeverfahren | Verlängerung der Aussetzung der Beratungen über die PET; PET/CT bei malignen Lymphomen

Lieber Herr Willich,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

aus meiner Sicht sollte die Zeitschiene der GBA-Richtlinie verändert werden. Die Festlegung beim M. Hodgkin bis 2021 bzw. 2023 ist nicht angemessen, da in den nächsten Jahren neue Studienergebnisse zum PET Staging bei den malignen Lymphomen erscheinen werden. Daher würde ich empfehlen diese Richtlinie längstens bis zum 31.12.2017 zeitlich zu begrenzen. Bereits die aktuelle Lugano-Klassifikation zeigt, dass die PET im primären Staging international viel häufiger durchgeführt wird als dies in Deutschland der Fall ist. Auch die Involved Node Therapie basiert ja letztendlich auf der initialen PET. Wenn also dem Vorschlag des GBA jetzt zugestimmt wird, zementieren wir die derzeitige Praxis bis 2023. Dadurch würden wir uns im internationalen Vergleich in eine schlechte Position bringen.

Ich würde daher vorschlagen die Zeitschiene möglichst eng zu fassen und dann mit der Erwartung neuer Literatur neu zu entscheiden. Die DEGRO müsste auch darum bitten in künftige

Beschlüsse früher eingebunden zu werden. In zwei Jahren muss die Frage des PET Staging anhand der dann zur Verfügung stehenden Literatur neu und eingehend evaluiert werden. Gibt es eine Information darüber wie sich die DGHO positioniert hat ?

In der Anlage sende ich die Publikation zur aktualisierten Lugano-Klassifikation.

Mit freundlichen Grüßen ,

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification

Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister

See accompanying article on page 3048

A B S T R A C T

Abstract

The purpose of this work was to modernize recommendations for evaluation, staging, and response assessment of patients with Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). A workshop was held at the 11th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano, Switzerland, in June 2011, that included leading hematologists, oncologists, radiation oncologists, pathologists, radiologists, and nuclear medicine physicians, representing major international lymphoma clinical trials groups and cancer centers. Clinical and imaging subcommittees presented their conclusions at a subsequent workshop at the 12th International Conference on Malignant Lymphoma, leading to revised criteria for staging and of the International Working Group Guidelines of 2007 for response. As a result, fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) was formally incorporated into standard staging for FDG-avid lymphomas. A modification of the Ann Arbor descriptive terminology will be used for anatomic distribution of disease extent, but the suffixes A or B for symptoms will only be included for HL. A bone marrow biopsy is no longer indicated for the routine staging of HL and most diffuse large B-cell lymphomas. However, regardless of stage, general practice is to treat patients based on limited (stages I and II, nonbulky) or advanced (stage III or IV) disease, with stage II bulky disease considered as limited or advanced disease based on histology and a number of prognostic factors. PET-CT will be used to assess response in FDG-avid histologies using the 5-point scale. The product of the perpendicular diameters of a single node can be used to identify progressive disease. Routine surveillance scans are discouraged. These recommendations should improve evaluation of patients with lymphoma and enhance the ability to compare outcomes of clinical trials.

J Clin Oncol 32:3059-3067. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

The availability of more effective therapies for lymphoma and the increasingly sensitive and specific technologies for disease assessment provide rationale for updated patient evaluation, staging, and response criteria. These should be unambiguous and universally applicable and facilitate the comparison of patients and results among studies and the evaluation of new therapies by regulatory agencies.

Staging defines disease location and extent, suggests prognostic information, allows comparisons among studies, and provides a baseline against which response or disease progression can be compared. Initial staging criteria were designed primarily for Hodgkin lymphoma (HL)¹⁻³ and were superseded by the Ann Arbor classification,⁴ which

subdivided HL patients into four stages and subclassification A and B based on the presence of fevers to greater than 101°F (38.3°C), weight loss, and night sweats and which has been the most widely used classification since its introduction. The Cotswold classification⁵ first formally incorporated computed tomography (CT) scans and introduced “X” for bulky disease and complete remission unconfirmed (CRu) to describe patients with a residual mass after treatment that was most likely fibrous tissue.

The first universally accepted response criteria for non-Hodgkin lymphoma (NHL), used also for HL, were published in 1999 by the National Cancer Institute Working Group⁶ and revised in 2007 by the International Working Group (IWG)⁷ to incorporate positron emission tomography (PET) and bone marrow immunohistochemistry and flow cytometry in response assessment, eliminating CRu.

Bruce D. Cheson, Georgetown University Hospital, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington, DC; Richard I. Fisher, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; Sally F. Barrington, St Thomas' Hospital; T. Andrew Lister, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; Franco Cavalli and Emanuele Zucca, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; and Lawrence H. Schwartz, Columbia University, New York, NY.

Published online ahead of print at www.jco.org on August 11, 2014.



Processed as a Rapid Communication manuscript.

Written on behalf of the following groups: Alliance, Australasian Leukemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, and United Kingdom National Cancer Research Institute.

Presented in part at the 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 19-22, 2013.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Bruce D. Cheson, MD, Georgetown University Hospital, Lombardi Comprehensive Cancer Center, 3800 Reservoir Rd, NW, Washington, DC 20007; e-mail: bdc4@georgetown.edu.

© 2014 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/14/3227w-3059w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800

Table 1. Criteria for Involvement of Site

Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Increased FDG uptake Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, mass Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT MRI CSF assessment	Mass lesion(s) Leptomeningeal infiltration, mass lesions Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.
*PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.

After extensive experience with these criteria, and recognizing the progress made after their publication, particularly in imaging techniques, a workshop was held at the 11th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano, Switzerland, in June 2011, which was attended by leading hematologists, oncologists, radiation oncologists, pathologists, radiologists, and nuclear medicine physicians, representing major lymphoma clinical trials groups and cancer centers in North America, Europe, Japan, and Australasia. The aim was to develop improved staging and response criteria for HL and NHL, relevant for community physicians, investigator-led trials, cooperative groups, and registration trials. Subcommittees focused on clinical and imaging issues, and a subsequent workshop at the 12th International Conference on Malignant Lymphoma in 2013 led to the following revisions.

INITIAL EVALUATION

Diagnosis

Lymphoma diagnosis depends on morphology, immunohistochemistry, and flow cytometry reviewed by an experienced lymphoma pathologist and, where appropriate, molecular studies to accurately categorize the lymphoma.⁸ A fine-needle aspirate is inadequate for initial diagnosis. An incisional or excisional biopsy is preferred to provide adequate tissue for these examinations, but a core-needle biopsy can be considered when excisional biopsy is not possible^{9,10} and to document relapse; however, a nondiagnostic sample must be followed by an incisional or excisional biopsy. With consent, additional paraffin-embedded, fresh-frozen tissue, or cell suspensions should be stored for future research.

Patient Evaluation

Clinical evaluation requires a comprehensive history including age; sex; absence/presence of fevers to more than 101°F (38.3°C), chills, drenching night sweats, or unexplained weight loss more than 10% of body mass over 6 months; and history of malignancy. Fatigue, pruritus, and alcohol-induced pain in patients with HL should also be noted. Whereas these factors rarely direct treatment, their recurrence may herald disease relapse.

Physical examination includes measurement of accessible nodal groups and the size of the spleen and liver in centimeters below their respective costal margins in the midclavicular line. However, the sensitivity of physical examination is variable among observers. Therefore, organomegaly is formally defined by CT imaging (Table 1).

Laboratory tests and other investigations necessary for the determination of the prognostic indices for the different lymphoma subtypes and general patient management, including assessment of comorbidities, must be recorded.

Anatomic Staging

Historical series and prospective clinical trials have used the Ann Arbor staging system⁵ to select patients and report outcomes. Now, stage is only one component of factors in prognostic indices increasingly used for pretreatment risk stratification and selection of therapy.¹¹⁻¹⁵

PET-CT scanning has become the standard for assessment of response in most lymphomas.⁷ For HL and fluorodeoxyglucose (FDG)-avid NHL subtypes, PET and PET-CT improve the accuracy of staging compared with CT scans for nodal and extranodal sites.¹⁶ PET-CT leads to change in stage in 10% to 30% of patients, more often upstaging, although alteration in management occurs in fewer patients, with no demonstrated impact on overall outcome. However, improving staging accuracy ensures that fewer patients are undertreated or overtreated.¹⁶ PET-CT is particularly important for staging before consideration of radiation therapy.^{17,18} Although most lymphomas are FDG avid, because of greater variability in FDG uptake, metabolic imaging is less reliable in other lymphomas.¹⁹⁻²⁴ Whereas mantle-cell lymphoma is routinely FDG avid, limited data suggest that the sensitivity and specificity of identifying bowel involvement are low and should not replace other investigative measures.^{25,26}

RECOMMENDATION FOR REVISIONS TO STAGING CRITERIA

PET-CT is already widely used for pretreatment assessment, often outside of clinical trials, to assign stage and has already been incorporated into response assessment.⁷ Although physical examination remains important, and despite concerns that more sensitive staging can

result in stage migration, impairing the use of historically controlled data, PET-CT is critical as a baseline measurement before therapy to increase the accuracy of subsequent response assessment^{27,28} (Table 1). Therefore, the consensus was that PET-CT should be recommended for routine staging of FDG-avid, nodal lymphomas (essentially all histologies except chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia, mycosis fungoides, and marginal zone NHLs, unless there is a suspicion of aggressive transformation) as the gold standard.²⁴

The following recommendations are intended for lymphomas with primarily nodal involvement, although they are also applicable to primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Separate criteria have been proposed for primary extranodal^{29,30} and cutaneous lymphomas.³¹

Imaging

PET-CT is preferred for staging of FDG-avid lymphomas, and CT scan is preferred in the other lymphomas. A chest x-ray is no longer required in lymphoma staging because it is less accurate than CT.³² Moreover, CT identifies more hilar nodes and may better discriminate between a single large nodal mass and an aggregate of individual nodes. Bulk is a negative prognostic factor,^{11,13-15} but there is little agreement on its definition, which is disease, stage, and treatment specific.

These criteria strongly recommend PET-CT for staging of routinely FDG-avid histologies, especially in clinical trials. A contrast-enhanced CT scan should be included for a more accurate measurement of nodal size if required for trials; if necessary, to more accurately distinguish bowel from lymphadenopathy; and in the setting of compression/thrombosis of central/mediastinal vessels. Contrast-enhanced CT is also preferred for radiation planning. Variably FDG-avid histologies should be staged with a CT scan.

For patients staged with PET-CT, focal uptake in nodal and extranodal sites that is in keeping with lymphoma, according to the distribution and/or CT characteristics, is considered involvement with lymphoma, including spleen, liver, bone, thyroid, and so on. For patients staged with CT, up to six of the largest target nodes, nodal masses, or other lymphomatous lesions that are measurable in two diameters (longest diameter [LDi] and shortest diameter) should be identified from different body regions representative of the patient's overall disease burden and include mediastinal and retroperitoneal disease, if involved. A measurable node must have an LDi greater than 1.5 cm. Measurable extranodal disease (eg, hepatic nodules) may be included in the six representative, measured lesions. A measurable extranodal lesion should have an LDi greater than 1.0 cm. All other lesions (including nodal, extranodal, and assessable disease) should be followed as nonmeasured disease (eg, cutaneous, GI, bone, spleen, liver, kidneys, pleural or pericardial effusions, ascites). In patients in whom a discordant histology or malignant transformation is suspected, a PET-CT may identify the optimal site to biopsy for confirmation.^{20,21}

Tumor Bulk

A single nodal mass, in contrast to multiple smaller nodes, of 10 cm or greater than a third of the transthoracic diameter at any level of thoracic vertebrae as determined by CT is retained as the definition of bulky disease for HL.⁵ A chest x-ray is not required to determine bulk

because of its high concordance with CT.³² However, a variety of sizes have been suggested for NHL,^{15,33} with limited evidence suggesting 6 cm as best for follicular lymphoma¹⁵ and 6 to 10 cm in the rituximab era for DLBCL.³⁴ However, none of the proposed sizes have been validated in the current therapeutic era. Therefore, the recommendation for HL and NHL is to record the longest measurement by CT scan, with the term X no longer necessary.

Spleen Involvement

A wide range of normal spleen sizes has been reported,³⁵⁻³⁷ related to race, body size, and height.³⁸ A spleen may be of normal size and still contain lymphoma or may be enlarged as a result of variations in blood volume, use of hematopoietic growth factors, or lymphoma-unrelated causes. Splenic involvement is best determined by PET-CT and may be characterized by homogeneous splenomegaly, diffuse infiltration with miliary lesions, focal nodular lesions, or a large solitary mass.³⁹ There is no agreement on whether single, multiple, or volumetric measurements should be used to measure spleen size³⁵ or what cutoff to use for splenomegaly. For simplicity, a single measurement that correlates well with volume^{40,41} is preferable to a volumetric measurement or estimation by equations, with special software, which are unlikely to be used routinely.

Most studies use 10 to 12 cm for vertical length. Our recommendation is to use a cutoff for splenomegaly of more than 13 cm.

Liver Involvement

Given variability in body habitus and the impact of numerous medical conditions, liver size by physical examination or CT scan is not a reliable measure of hepatic involvement by lymphoma. Similar to splenic involvement, diffusely increased or focal uptake, with or without focal or disseminated nodules, supports liver involvement.

Bone Marrow Involvement

Bone marrow biopsy (BMB) has been standard in lymphoma staging,⁵ although it is often performed even when the likelihood of involvement is low. The high sensitivity of PET-CT for bone marrow involvement has recently called into question the continued use of BMB in several common histologies.⁴²⁻⁴⁶ In one study in HL, 18% of patients had focal skeletal lesions on PET-CT, but only 6% had positive BMB,⁴⁶ all with advanced disease on PET-CT. None of the patients would have been allocated to another treatment based on BMB results. Patients with early-stage disease rarely have involvement in the absence of a suggestive PET finding, and those with advanced-stage disease rarely have involvement in the absence of disease-related symptoms or other evidence of advanced-stage disease. Thus, if a PET-CT is performed, a bone marrow aspirate/biopsy is no longer required for the routine evaluation of patients with HL.

In DLBCL, PET-CT is also more sensitive than BMB but has been reported to miss low-volume diffuse involvement of 10% to 20% of the marrow.^{42,47-49} Nevertheless, patients with clinical early-stage disease rarely have involvement in the absence of a suggestive PET finding. In one study in DLBCL, 27% of patients were found to have marrow involvement (94% by PET-CT and only 40% by BMB). BMB was negative in 21 of 28 patients with focal disease on PET-CT and did not upstage any patients. Two cases (1.5%) of bone marrow involvement went undetected by PET-CT, with a 10% infiltrate of large cells. Thus, a PET-CT scan indicating bone or marrow involvement is

usually sufficient to designate advanced-stage disease, and a BMB is not required. Patients with a positive BMB generally have other factors consistent with advanced stage or poor prognosis.^{49,50} If the scan is negative, a BMB is indicated to identify involvement by discordant histology if relevant for a clinical trial or patient management.⁵¹

The data in all other lymphoma histologies are insufficient to change the standard practice, and a 2.5-cm unilateral BMB is recommended, along with immunohistochemistry and flow cytometry.

PROGNOSTIC GROUPS AND TREATMENT ALLOCATION

The increased use of systemic and multimodality approaches has made Ann Arbor stage less relevant in directing the choice of therapy. Nevertheless, we recommend a modification of the Ann Arbor classification (Table 2) for anatomic description of disease extent. However, regardless of stage, general practice is to treat patients based on limited (stages I and II, nonbulky) or advanced (stages III or IV) disease, with stage II bulky disease considered limited or advanced as determined by histology and a number of prognostic factors. The designation E for extranodal disease is relevant only for limited extranodal disease in the absence of nodal involvement (IE) or in patients with stage II disease and direct extension to a non-nodal site. E is not relevant to patients with advanced-stage disease.

The Ann Arbor classification subdivides patients according to the absence (A) or presence (B) of disease-related symptoms. However, these features are frequently neither recorded nor accurate. Moreover, in the International Prognostic Index,¹² Follicular Lymphoma International Prognostic Index,¹³ Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2,¹⁵ Mantle Cell International Prognostic Index,¹⁴ and International Prognostic Score,¹¹ constitutional symptoms do not confer an unfavorable outcome. Thus, only patients with HL need be assigned the designations A or B because symptoms only direct treatment in that disease.

Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.
*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

Summary

Excisional biopsy is preferred for diagnosis, although core-needle biopsy may suffice when not feasible.

Clinical evaluation includes careful history, relevant laboratory tests, and recording of disease-related symptoms.

PET-CT is the standard for FDG-avid lymphomas, whereas CT is indicated for nonavid histologies.

A modified Ann Arbor staging system is recommended; however, patients are treated according to prognostic and risk factors.

Suffixes A and B are only required for HL.

The designation X for bulky disease is no longer necessary; instead, a recording of the largest tumor diameter is required.

If a PET-CT is performed, a BMB is no longer indicated for HL; a BMB is only needed for DLBCL if the PET is negative and identifying a discordant histology is important for patient management.

ASSESSMENT OF RESPONSE AFTER TREATMENT

End-of-treatment assessment is more accurate with PET-CT, especially for patients with radiologic (CT) CRu or partial response (PR) in HL, DLBCL, and follicular lymphoma.^{7,52-55} PET-CT-based criteria eliminate CRu and improve the prognostic value of PR. In early- and advanced-stage patients with HL, a negative predictive value of 95% to 100% and positive predictive value of more than 90% have been reported.^{56,57} In aggressive NHL, studies have reported a negative predictive value of 80% to 100% but a lower positive predictive value, ranging from 50% to 100%.⁵⁸⁻⁶¹ If further treatment based on residual metabolically active disease on PET-CT is being considered, either biopsy or follow-up scan is advised. In these lymphoma subtypes, response assessment with PET-CT may be preferred.

The IWG criteria for reviewing PET scans were based on visual interpretation and intended for end-of-treatment evaluation,⁶² using mediastinal blood pool as the comparator. The current recommendation is to use the 5-point scale, both for clinical trials including interim analysis and for end-of-treatment assessment (Table 3).²⁴ Interim PET-CT is used to assess early treatment response and, at end of treatment, to establish remission status. A score of 1 or 2 is considered to represent complete metabolic response at interim and end of treatment. FDG uptake declines during therapy in chemotherapy-sensitive disease, and residual FDG uptake higher than normal liver uptake is frequently seen at interim in patients who achieve complete metabolic response at the end of treatment. More recent data also suggest that most patients with uptake higher than mediastinum but less than or equivalent to liver (score of 3) have good prognosis at the end of treatment with standard therapy in HL,⁶³ DLBCL,⁶¹ and follicular lymphoma.⁵⁴ However, in response-adapted trials exploring treatment de-escalation, a more cautious approach may be preferred, judging a score of 3 to be an inadequate response to avoid undertreatment. Therefore, interpretation of a score of 3 depends on the timing of assessment, the clinical context, and the treatment. A score of 4 or 5 at interim suggests chemotherapy-sensitive disease, provided uptake has reduced from baseline, and is considered to represent partial metabolic response. At the end of treatment, residual metabolic disease with a score of 4 or 5 represents treatment failure even if uptake has reduced from baseline. A score of 4 or 5 with intensity that does not change or even increases from baseline and/or new foci compatible

with lymphoma represents treatment failure at interim and at the end-of-treatment assessment.

In most cases, lack of significant response can be interpreted visually. Although ideally a quantitative cutoff might improve consistency, there is insufficient evidence to quantify precisely the reduction in uptake that predicts adequate response using FDG-PET for lymphoma, which is dependent on disease type, timing, and treatment given. Recent data suggest that the CT scan may play a complimentary role in patients with HL who have either a positive interim or post-treatment PET-CT, with a greater reduction in tumor mass correlating with an improved outcome.^{64,65} How best to use this information remains to be determined.

CT-based response is preferred for histologies with low or variable FDG avidity and in regions of the world where PET-CT is unavailable. However, in the absence of a PET-CT scan, a mass that has decreased in size but persists is considered at best a PR in the absence of biopsy documenting absence of lymphoma, and the former term CRu is not to be considered.⁷ In trials exploring new agents in multiply relapsed disease where data are lacking regarding PET-CT and where assessment of disease control is more important than likelihood of cure, CT-based response may also be more relevant (Table 3).

At interim or end of therapy, tests that were abnormal before treatment should be repeated, including assessment of extranodal sites. Response assessment is detailed in Table 3 and in the following sections.

Nodes or Extranodal Lesions That Split When Disease Is Responding

If a confluent nodal mass splits into several discrete nodes, the individual product of the perpendicular diameters (PPDs) of the nodes should be summed together to represent the PPD of the split lesion; this PPD is added to the sum of the PPDs of the remaining lesions to measure response. If subsequent growth of any or all of these discrete nodes occurs, the nadir of each individual node is used to determine progression (as if each individual node was selected as a target lesion at baseline).

Nodes or Extranodal Lesions That Become Confluent When Disease Is Progressing

If a group of target lymph nodes becomes confluent, the PPD of the current confluent mass should be compared with the sum of the PPDs of the individual nodes, with more than 50% increase in the PPD of the confluent mass compared with the sum of individual nodes necessary to indicate progressive disease. The LD_i and shortest diameter are no longer needed to determine progression.

Additional Response Assessment Guidelines

The presence of residual symptoms in the absence of detectable disease by imaging does not preclude the designation CR. In the context of an agent associated with a flare reaction, caution must be exercised not to confuse the possible tumor flare with progressive disease. It is recommended that either a biopsy be performed or the lesion be reassessed in at least 2 weeks, and if there is continued evidence of tumor progression, the date of progressive disease is the previous evaluation.

FOLLOW-UP EVALUATIONS

Good clinical judgment, a careful history, and physical examination are the cornerstones of patient follow-up. The IWG, National Comprehensive Cancer Network, and European Society for Medical Oncology published recommendations for follow-up that vary by histology (curable *v* incurable), whether a patient is on a clinical trial or managed with standard of care, or the clinical setting (eg, initial *v* relapsed/refractory disease; complete response *v* PR to treatment).^{7,66,67} For example, for curable histologies such as HL and DLBCL, the likelihood of relapse decreases over time; thus, the frequency of follow-up should decrease, with visits being reduced from every 3 months during the first 2 years, to every 6 months for the next 3 years, and then annually thereafter to monitor for late relapse and treatment-related adverse effects. In contrast, in follicular lymphoma, mantle-cell lymphoma, and other incurable histologies, the likelihood of recurrence continues or increases over time, and patients should be observed every 3 to 6 months, determined by pretreatment risk factors, whether the patient is being managed conservatively, and whether treatment has achieved a complete or less than complete response. In addition, a CBC, metabolic panel, and serum lactate dehydrogenase are recommended.

Published studies fail to support routine surveillance scans, and they are discouraged.⁶⁸⁻⁷⁰ The false-positive rate with PET scans is greater than 20%, leading to unnecessary investigations, radiation exposure, biopsies, expense, and patient anxiety. Follow-up scans should be prompted by clinical indications. In clinical trials with time-dependent end points (eg, progression-free survival, event-free survival), a CT scan is determined by the study-designated interval. In the indolent lymphomas, asymptomatic intra-abdominal or retroperitoneal disease progression may be a concern in patients with residual disease in those areas after therapy. In such patients, judicious use of scans can be considered. In clinical practice and in clinical trials, attempts should be made to limit the number of scans to which a patient is exposed.

Summary

PET-CT should be used for response assessment in FDG-avid histologies, using the 5-point scale; CT is preferred for low or variable FDG avidity.

A complete metabolic response even with a persistent mass is considered a complete remission.

A PR requires a decrease by more than 50% in the sum of the product of the perpendicular diameters of up to six representative nodes or extranodal lesions.

Progressive disease by CT criteria only requires an increase in the PPDs of a single node by $\geq 50\%$.

Surveillance scans after remission are discouraged, especially for DLBCL and HL, although a repeat study may be considered after an equivocal finding after treatment.

Judicious use of follow-up scans may be considered in indolent lymphomas with residual intra-abdominal or retroperitoneal disease.

MEASUREMENT OF OUTCOME

Definitions are consistent with the IWG definitions.⁷

Table 3. Revised Criteria for Response Assessment

Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
Complete	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS† It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5† with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm \times 5 mm as the default value When no longer visible, 0 \times 0 mm For a node > 5 mm \times 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by $> 50\%$ in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	$< 50\%$ decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following PPD progression:
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by $> 50\%$ of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions

(continued on following page)

Table 3. Revised Criteria for Response Assessment (continued)

Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations: 5PS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LDi, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LDi and perpendicular diameter; SDi, shortest axis perpendicular to the LDi; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.

*A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

†PET 5PS: 1, no uptake above background; 2, uptake ≤ mediastinum; 3, uptake > mediastinum but ≤ liver; 4, uptake moderately > liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.

CONCLUDING REMARKS

Accurate pretreatment evaluation and response assessment are critical to the optimal management of patients with lymphoma. With increasing knowledge of the disease, new prognostic factors, and a better understanding of tumor biology comes a need to update prior systems. Despite the importance of a physical examination, imaging studies have become the standard. The present recommendations are directed primarily at initial staging and assessment, and their role in the multiply relapsed setting and early clinical trials remains to be confirmed. A major departure from the Ann Arbor system and the IWG criteria is that PET-CT is included in staging for FDG-avid lymphomas, because it is more sensitive than CT and provides a baseline against which response is more accurately assessed. Patients should be treated based on prognostic factors. Subclassification of A and B is now only indicated if prognostically important (ie, HL). Patients, including those with HL and most with DLBCL, can be spared a staging BMB,⁷¹ and a routine chest x-ray is unnecessary for staging, although it may be useful for monitoring select patients with HL. Although the current definition of bulk is retained for HL, further correlations between maximum tumor diameter and outcome are needed to provide a clinically meaningful definition of bulk with current treatment approaches for NHL. Response assessment is preferred for FDG-avid lymphomas where possible, using the 5-point scale, whereas CT-based response remains important in lymphomas with low or variable FDG avidity, and in multiply relapsed disease, CT criteria for progressive disease can be based on an increase of a single lesion. The better we are able to exploit the biology of lymphomas for therapeutic benefit, the more our treatment strategies will be determined by relevant receptors and pathways, with even less reliance on Ann Arbor staging. Hopefully, the current recommendations will provide the necessary standardization of

clinical trial conduct and interpretation that leads to improved therapies for patients with lymphoma.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** Bruce D. Cheson, Gilead (C), Celgene (C), Genentech (C), Pharmacylics (C), AstraZeneca (C), Spectrum (C); Lawrence H. Schwartz, Novartis (C), BioImaging (C), Icon Medical (C); Emanuele Zucca, Roche (C), Mundipharma (C), Celgene (C), Janssen (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Emanuele Zucca, Roche, Mundipharma, Celgene, Janssen **Research Funding:** Bruce D. Cheson, Gilead, Celgene, Genentech, Pharmacylics; Emanuele Zucca, Roche, Mundipharma, Novartis **Expert Testimony:** None **Patents, Royalties, and Licenses:** None **Other Remuneration:** Bruce D. Cheson, Gilead, Celgene, Genentech, Pharmacylics; Emanuele Zucca, Roche, Mundipharma, Janssen; T. Andrew Lister, Millennium

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: All authors
Collection and assembly of data: All authors
Data analysis and interpretation: All authors
Manuscript writing: All authors
Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

1. Peters MV: A study of survival in Hodgkin's disease treated radiologically. *AJR Am J Roentgenol* 62:299-311, 1950
2. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, et al: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 31:1862-1863, 1971
3. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971
4. Rosenberg SA: Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 61:1023-1027, 1977
5. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989
6. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-586, 2007
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008
9. Pappa VI, Hussain HK, Reznik RH, et al: Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 14:2427-2430, 1996
10. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP: Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 22:3046-3052, 2004
11. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514, 1998
12. [No authors listed]: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993
13. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008
15. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al: Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 27:4555-4562, 2009
16. Cheson BD: Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 29:1844-1854, 2011
17. Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al: Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:213-219, 2008
18. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al: Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2307-2314, 2010
19. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al: (18F)-FDG avidity in lymphoma readdressed: A study of 766 patients. *J Nucl Med* 51:25-30, 2010
20. Schöder H, Noy A, Gönen M, et al: Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:4643-4651, 2005
21. Noy A, Schöder H, Gönen M, et al: The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 20:508-512, 2010
22. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 101:3875-3876, 2003
23. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al: The usefulness of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18F)FDG-PET) and a comparison of (18F)-FDG-PET with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: Relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 110:652-659, 2007
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al: Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 32:3048-3058, 2014
25. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al: Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: A retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1633-1642, 2010
26. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, et al: Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 86:841-845, 2011
27. Barrington SF, Mackewn JE, Schleyer P, et al: Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma. *Ann Oncol* 22:739-745, 2011
28. Quarles van Ufford H, Hoekstra O, de Haas M, et al: On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma. *Mol Imaging Biol* 12:225-232, 2010
29. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5034-5043, 2005
30. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al: Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 24:vi144-vi148, 2013
31. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al: Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 29:2598-2607, 2011
32. Bradley AJ, Carrington BM, Lawrance JA, et al: Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: Comparison between computed tomography and chest radiography. *J Clin Oncol* 17:2493-2498, 1999
33. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al: Comparison of low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol* 15:1110-1117, 1997
34. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al: Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young adults with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: An exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 9:435-444, 2008
35. Prassopoulos P, Daskalogiannaki M, Raissaki M, et al: Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus. *Eur Radiol* 7:246-248, 1997
36. Loftus WK, Chow LT, Metreweli C: Sonographic measurement of splenic length: Correlation with measurement at autopsy. *J Clin Ultrasound* 27:71-74, 1999
37. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, et al: Normal splenic volume in adults by computed tomography. *Hepatogastroenterology* 49:1726-1727, 2002
38. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Laorattkul N: Normal splenic volume assessment on CT in 426 adults. *Siriraj Med J* 64:43-46, 2012
39. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, et al: Spleen in haematological malignancies: Spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 85:81-92, 2012
40. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR, et al: Spleen size: How well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol* 75:573-577, 2002
41. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, et al: Determination of splenomegaly by CT: Is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol* 184:1510-1513, 2005
42. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al: Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 91:3340-3346, 1998
43. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al: 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 16:603-609, 1998
44. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, et al: (18F)-FDG PET/CT bone/marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1095-1105, 2010
45. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP: 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: A meta-analysis. *J Nucl Med* 46:958-963, 2005
46. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al: Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 30:4508-4514, 2012
47. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al: Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: Results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55:469-475, 2011
48. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al: In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 54:1244-1250, 2013
49. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al: PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 122:61-67, 2013

50. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al: FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:565-574, 2014
51. Paone G, Itti E, Haioun C, et al: Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: Correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:745-750, 2009
52. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al: Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria (IWC) and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 23:4652-4661, 2005
53. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, et al: Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol* 28:1415-1421, 2010
54. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al: Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 30:4317-4322, 2012
55. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al: Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: Analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 29:3194-3200, 2011
56. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al: 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 51:1337-1343, 2010
57. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379:1791-1799, 2012
58. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, et al: 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: Poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med* 52:386-392, 2011
59. Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, et al: Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 118:4053-4061, 2011
60. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, et al: 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 11:147-150, 2000
61. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al: Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 119:2066-2073, 2012
62. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al: Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571-578, 2007
63. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al: International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 54:683-690, 2013
64. Kostakoglu L, Schöder H, Johnson JL, et al: Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: Would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma* 53:2143-2150, 2012
65. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al: Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1776-1781, 2014
66. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al: ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 24:561-576, 2013
67. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, et al: Non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2012. *J Natl Compr Canc Netw* 10:1487-1498, 2012
68. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14:123-130, 2003
69. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al: Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: A retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 17:909-913, 2006
70. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al: Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 27:1781-1787, 2009
71. Cheson BD: Hodgkin lymphoma: Protecting the victims of our success. *J Clin Oncol* 30:4456-4457, 2013

Acknowledgment

We thank the following contributors to the writing of this article: Ranjana Advani, Kirit Ardeshta, Jim Armitage, Matthew Barish, Alberto Biggi, George Canellos, Luca Ceriani, Bertrand Coiffier, Joe Connors, Michael Crump, Martin Dreyling, Andreas Engert, Massimo Federico, Andrea Gallamini, Randy Gascoyne, Christian Gisselbrecht, Mary Gospodarawicz, Armando Lopez Guillermo, Ton Hagenbeek, Michael Herold, Richard Hoppe, Martin Hutchings, Peter Johnson, Brad Kahl, Won Seog Kim, Eva Kimby, Lale Kostakoglu, John Leonard, Kelie Luby, Elly Lugtenburg, Michel Meignan, N. George Mikhaeel, Silvia Montoto, Craig Moskowitz, Stefan Mueller, Michinori Ogura, Michael Pfreundschuh, Aaron Polliack, John Radford, Gilles Salles, Laurie Sehn, John Seymour, Ritsuro Suzuki, Kensei Tobinai, Judith Trotman, Wyndham Wilson, Umberto Vitolo, Julie Vose, Anas Younes, Andrew Zelenetz, José Zijlstra, and Pier-Luigi Zinzani. We also thank Cristiana Brentan for her invaluable administrative support.

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

12. Januar 2015

Stellungnahme

zur

**Aussetzung von Bewertungsverfahren gemäß §§ 135 und 137c Abs. 1 SGB V über die
Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei
malignen Lymphomen (Interimstaging)**

(Beschluss des Unterausschusses Methodenbewertung vom 27. November 2014)

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Vorgehen des G-BA
4. Abweichungen von internationalen Empfehlungen
5. Abweichungen zur Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss plant die Aussetzung des Bewertungsverfahrens über die Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie (PET/CT) bei Patienten mit malignen Lymphomen bis in die Jahre 2017 bis 2023. Hintergrund ist das Fehlen von Ergebnissen qualitativ hochwertiger Studien, die als Grundlage weiterführender Entscheidungen dienen können.

Die DGHO begrüßt die differenzierte Diskussion und akzeptiert die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zum Interimstaging. Diese Entscheidung ermöglicht weiterhin die Durchführung dieser Untersuchungen in der Therapiesteuerung.

Nicht akzeptabel ist das Vorgehen vor und nach der Erstlinientherapie. Hier ist das PET/CT von Patienten mit Hodgkin-Lymphom und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen weiterhin nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Das ist eine kritische Abweichung von

- aktuellen internationalen Leitlinien
- Beschluss des G-BA zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit denselben Diagnosen im stationären Bereich.

Wir bitten kritisch zu überprüfen, wie eine unterschiedliche Betreuung von Patienten <18 Jahre versus ≥ 18 Jahre vermieden und wie eine Anpassung an internationale Standards bei der Erstdiagnose gesichert werden kann.

2. Einleitung

Die Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) wurde vor mehr als 10 Jahren in viele Bereiche der Medizin eingeführt. Anwendungsgebiete waren vor allem die Erstdiagnostik maligner Erkrankungen im Rahmen eines Staging sowie Verlaufsbeobachtungen nach medikamentöser Tumortherapie. Die Einführung erfolgte für viele Anwendungsgebiete ohne das Vorliegen qualitativ hochwertiger Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren.

Bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen korreliert der Befund einer frühzeitigen PET/CT-Untersuchung unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie gut mit der langfristigen Prognose. Diese Daten haben dazu geführt, dass das PET/CT bereits im Jahre 2007 in die Kriterien der International Working Group [1] aufgenommen wurde. Dies wurde in der 2014 publizierten Lugano-Klassifikation fortgeschrieben [2].

3. Vorgehen des G-BA

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sich mit seinem Unterausschuss Methodenbewertung in den letzten Jahren wiederholt und intensiv mit dem Thema der PET (PET) in verschiedenen Indikationen beschäftigt. Grund sind höhere Kosten im Verhältnis zu anderen bildgebenden Verfahren.

Im Jahr 2010 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zum diagnostischen PET-Einsatz bei Lymphompatienten bis zum 31. Dezember 2014 ausgesetzt. Er schlägt jetzt vor, die Aussetzung folgendermaßen fortzuschreiben:

- für aggressive Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie bis zum 31. Dezember 2017
- für Hodgkin-Lymphome im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie bis zum 31. Dezember 2021
- für Hodgkin-Lymphome im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie bis 31. Dezember 2023.

Wir unterstützen grundsätzlich die kritische Auseinandersetzung des G-BA mit dem Einsatz des PET/CT. Anlage 6 „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)“ enthält eine umfassende Übersicht zum Stand des Wissens und zum Standes der wissenschaftlichen Diskussion. Kritisch überprüft werden muss vor allem, ob Befunde des PET/CT nicht nur prognostisch relevant sondern prädiktiv für die weitere Therapie sind. Standard-setzende Studien werden z. Zt. in Deutschland und mit maßgeblicher deutscher Beteiligung durchgeführt.

Dennoch gibt es zwei Punkte, in denen der jetzige Aussetzungsbeschluss mit internationalen Leitlinien (Kapitel 4) und anderen Regelungen in Deutschland (Kapitel 5) nicht vereinbar ist.

4. Abweichungen von internationalen Empfehlungen

Ein korrektes Staging ist beim Hodgkin-Lymphom insbesondere vor dem Hintergrund der Stadien-adaptierten Therapiestrategien mit sehr unterschiedlichen Belastungen für die Patienten besonders bedeutsam. Es ist hinreichend und in zahlreichen Arbeiten gezeigt worden, dass die PET als diagnostische Maßnahme zusätzlich zur CT bei einem relevanten Anteil von Patienten zur Änderung des Therapiekonzepts führt. Die aktuelle deutsche Regelung sieht keine PET/CT-Diagnostik vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie vor und schreibt dies für die nächsten Jahren fort. Dieses

Vorgehen weicht von den Empfehlungen der International Working Group und der aktuellen Lugano-Klassifikation ab, siehe Abbildung 1 [1]:

Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Increased FDG uptake Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, mass Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT MRI CSF assessment	Mass lesion(s) Leptomeningeal infiltration, mass lesions Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.
*PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.

Erhöhte FDG-Anreicherung ist in den internationalen Empfehlungen ein Kriterium zur Diagnose eines Lymphknotenbefalls und kann mittelfristig zu Differenzen beim Vergleich deutscher und internationaler Daten in Krebsregistern führen. Diese Vergleiche können sowohl die Manifestation der Erkrankungen bei Erstdiagnose als auch die Therapieergebnisse betreffen.

Wir schlagen folgende Änderung vor: „Die Indikationsstellung für das PET/CT besteht zum Staging vor Einleitung der Therapie sowie bei Patientinnen oder ...“

5. Abweichungen zur Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat der G-BA im April 2013 auch das PET/CT vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie die „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ aufgenommen. Insbesondere das Hodgkin-Lymphom ist ein Malignom der Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Nach dem G-BA Beschluss werden Jugendliche <18 Jahre anders als junge Erwachsene ≥18 Jahre behandelt. Das ist medizinisch nicht gerechtfertigt.

6. Literatur

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-586, 2007. DOI [10.1200/JCO.2006.09.2403](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403)
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32:3059-3068, 2014. JCO.2013.54.8800.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, München), Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen) und Prof. Dr. Andreas Engert (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär

Philips GmbH, Philipsstraße 14, 20099 Hamburg

Philips GmbH
Unternehmensbereich Healthcare
Geschäftsbereich
Advanced Molecular Imaging

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung &
Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Hamburg, 06.01.2015

Aussetzung von Bewertungsverfahren gemäß §§ 135 und 137c Abs. 1 SGB V über die Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen

- Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) i.V.m der Änderung eines Beschlusses zu flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Beschluss)
- Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

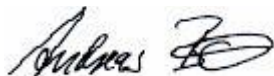
bezugnehmend auf Ihre Anfrage und Aufforderung zur Stellungnahme vom 01. Dezember letzten Jahres zu obigen Themen nehmen wir folgt Stellung:

Die weitere Aussetzung des Bewertungsverfahrens ist mit Blick auf die benannten laufenden Studien in der vorgeschlagenen Form sinnvoll.

Der weiteren Entwicklung und dem gegenseitigen Informationsaustausch sehen wir erwartungsvoll entgegen.

Mit freundlichen Grüßen,

Philips GmbH, UB Healthcare



i.V. Andreas Bako
Business Manager AMI Deutschland



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Beschlussentwürfe des Gemeinsamen
Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung: Positronenemissions-
tomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei
malignen Lymphomen (Interim-Staging)
und
eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie
(PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen
Lymphomen (Interim-Staging)**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission gemäß
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte der Strahlenschutzkommission (SSK) am 1. Dezember 2014 zwei Beschlussvorlagen zur **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung** und zur **Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung vor**, jeweils in Bezug auf die Positronenemissionstomographie (PET) und die PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging). Die SSK erhielt gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen, dass die Aussetzung der Bewertungsverfahren verlängert werden soll.

Die nachfolgende Stellungnahme der SSK bezieht sich primär auf die Aspekte der Anwendung von ionisierender Strahlung.

Die Strahlenschutzkommission stimmt beiden Beschlussvorlagen grundsätzlich zu.

Es ist aber zu beachten, dass bei der Indikation zur FDG-PET/(CT) bei Lymphomen aus Sicht der SSK die Rechtfertigung für die FDG-PET/(CT) für die klinische Anwendung aus der Risiko-Nutzen Abwägung prinzipiell gegeben ist (vgl. § 4 Abs. 2 StrlSchV; § 2a Abs. 2 RöV). Darüber hinaus muss im Einzelfall vor der Durchführung der Untersuchung von einem im Strahlenschutz für das Anwendungsgebiet PET/(CT) fachkundigen Arzt unter Berücksichtigung des individuellen Erkrankungsgeschehens eine rechtfertigende Indikation gestellt werden (§ 80 StrlSchV; § 23 RöV).

Weiterhin ist festzustellen, dass sich im Krankenhausbereich FDG-PET/(CT) Untersuchungen bei vielen Fragestellungen im Rahmen der Behandlung von Lymphomen als sehr hilfreich für den Behandlungsprozess und damit auch als indiziert herausgestellt haben und daher auch häufig durchgeführt werden. Dies ist nicht nur in Deutschland so, sondern breit anerkannte internationale Praxis¹. Im Vordergrund sollte hierbei die qualifizierte Stellung der Indikation stehen (z. B. durch ein Tumorboard), um eine hohe Ergebnisqualität auch hinsichtlich des Strahlenschutzes zu erzielen. Eine formale Aufteilung der Leistungserbringung nach ambulant / stationär stellt hingegen kein eigenständiges Qualitätsmerkmal dar und verursacht häufig unnötige organisatorische Probleme für die Leistungserbringer wie auch für die Patienten.

Die SSK verzichtet auf die Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme nach § 91 Abs. 9 SGB V.

¹ Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229.

Fachverband Elektromedizinische Technik

ZVEI • Postfach 71 08 44 • 60498 Frankfurt am Main

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herr Dr. Dietrich Sonntag
Postfach 12 06 06

10596 Berlin

8. Januar 2015
BUR

**Aussetzung von Bewertungsverfahren gemäß §§ 135 und 137c Abs. 1 SGB V
über die Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie
(CT) bei malignen Lymphomen**

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

zu dem oben genannten Verfahren nimmt der ZVEI wie folgt Stellung:

Die weitere Aussetzung des Bewertungsverfahrens ist mit Blick auf die benannten laufenden Studien in der vorgeschlagenen Form sinnvoll.

Mit freundlichen Grüßen

Hans-Peter Bursig
Geschäftsführer

GPOH e.V. • Geschäftsstelle
Chausseestraße 128/129 • 10115 Berlin

Berlin, 15.01.2015

Gemeinsamer Bundesausschuss

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Interim-FDG-PET bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom hat sich in den zurückliegenden Jahren eindeutig bewährt. So kann nach den vorliegenden Ergebnissen der EuroNet-PHL-C1 Studie bei 50% der Patienten auf die Radiotherapie verzichtet werden. Nach der letzten Interimsanalyse führt diese Therapiereduktion maximal zu einer 3 -5%igen Reduktion des ereignisfreien Überlebens. Die entsprechenden Daten können von der GPOH-Hodgkin-Studiengruppe (vertreten durch Prof. Körholz) bei einer Anhörung gerne präsentiert werden.

In dem Protokoll CCG 5942 der amerikanischen Kinder-Hodgkin Studiengruppe wurden Patienten mit einem negativen Gallium-Szintigramm am Ende der Chemotherapie für eine Weiterbehandlung mit Radiotherapie oder einen Stopp der Therapie randomisiert. Obwohl das 10 Jahre ereignisfreie Überleben um 9% niedriger lag in der Gruppe ohne Radiotherapie, war das 10-Jahre Gesamtüberleben nicht geringer (Wolden et al., JCO 2012; 30: 3174 – 3180). Bedenkt man nun, dass das Langzeitüberleben nach 25- 30 Jahren entscheidend vom Auftreten in der Regel durch die Radiotherapie induzierter Sekundärmalignomen geprägt wird (Spätfolgenbericht Prof. Schellong; Bhatia et al., JCO 2003; 21. 4386- 4394), kann man – trotz etwas erhöhter Rezidivrate - unschwer langfristig einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten ohne Radiotherapie postulieren. Dieser dürfte auch bei den in der C1 Studie behandelten Patienten angenommen werden, wobei der Einsatz des early response FDG-PET nach zwei Kursen Chemotherapie den weitergehenden Vorteil hat, dass auch die Rezidivrate bei Weglassen der Radiotherapie deutlich niedriger liegt als in der von Wolden et al. beschriebenen Studie. In der kommenden EuroNet-PHL-C2 Studie soll durch eine Quantifizierung des PET-Befundes (hasenclever et al., Eur J Nucl. Med 2014) die Vergleichbarkeit der PET Restbefunde erhöht werden. Die Quantifizierung der PET-Befunde bei ca. 900 in der C1 Studie behandelten Patienten zeigen, dass eine „normalen“ Reaktion des Lymphoms auf zwei Kurse Chemotherapie bei einem FDG-PET-Restsignal von Deauville Score <4 liegt. In der C1 Studie wurde als Grenzwert ein Deauville Score 3 verwendet. Die in der C2 Studie geplante Verschiebung des Grenzwertes wird dazu führen, dass noch mehr Patienten vom Weglassen der Radiotherapie profitieren können.

Zudem wird in dieser Studie in einem Randomisationszweig die Chemotherapie in Analogie zur HD-15-Studie (Engert et al., Lancet 2012 379:1791 – 1799) intensiviert. Bei diesen Patienten werden ebenfalls in Analogie zur HD-15

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Angelika Eggert
Charité - Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Pädiatrie m.Schwerpunkt
Onkologie/Hämatologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Telefon +49 030 450 566 132

1. Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Stefan Rutkowski
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik u. Poliklinik f. Päd. Onkologie u.
Hämatologie, Haus N21
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel.: 040 7410 58200

2. Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Dirk Reinhardt
Medizinische Hochschule Hannover
Kinderheilkunde, Päd. Onkologie und
Hämatologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 0511 532 6720

Schatzmeister

Prof. Dr. Andreas Kulozik
Universitätsklinikum Heidelberg
Kinderklinik III: Päd. Onkologie,
Hämatologie u. Immunologie
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 56 4500

Schriftführer

Prof. Dr. Dominik Schneider
Klinikum Dortmund gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Beurhausstraße 40
44137 Dortmund
Tel.: 0231 953 21670

Weitere Vorstandsmitglieder

Prof. Dr. Beate Timmermann, Essen
Dr. Gabriele Calaminus, Münster
Dr. Ulrike Leiss, Wien
Prof. Dr. Holger Cario, Ulm
Prof. Dr. Claudia Rössig, Münster

GPOH-Geschäftsführung Berlin:

Gudula Mechelk
Geschäftsführung
Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Tel. (030) 2759 0219
Fax: (030) 2759 0221
E-Mail: g.mechelk@gpoh.de
info@gpoh.de

www.gpoh.de

www.kinderkrebsinfo.de



Studie nur noch die Lymphknoten bestrahlt, die in einem late-reponse PET am Ende der Chemotherapie noch PET-positiv sind. Hierdurch wird die Zahl der Radiotherapieapplikationen weiter abnehmen und die Bestrahlungsfelder weiter eingegrenzt werden.

Als Fachgesellschaft gehen wir davon aus, dass das im Studienprotokoll vorgesehene initiale PET, das early-Response PET nach zwei Kursen Chemotherapie und das late-response PET entsprechend den Regularien des GBA Kinderonkologie auch weiterhin durch die gesetzlichen Krankenkassen getragen wird.

Aufgrund der Datenlage bei den Kindern und Jugendlichen und der Tatsache, dass auch für die jungen erwachsenen Patienten die Lebensprognose ebenso wie bei den Adoleszenten und Kindern durch die Entwicklung Radiotherapie-induziert Sekundärmalignome und nicht durch eine kurzfristig erhöhte Rezidivrate (bei Weglassen der Radiotherapie) bestimmt wird, empfehlen wir nachhaltig, dass die bestehende Aussetzung verlängert wird. Es wäre auch zu überlegen, ob nicht ein Einschluss für diese Patientengruppe ebenfalls medizinisch sachgerecht wäre. Darüber hinaus hat sich das initiale FDG-PET zur korrekten Stadienzuordnung im Rahmen der EuroNet-PHL-C1 Studie bei über 2200 Patienten eindeutig bewährt. Daher sollte auch für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin – diesmal ohne Altersbegrenzung – die Durchführung des initialen PET erneut beraten und zugelassen werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Angelika Eggert
Vorsitzende der GPOH