

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 17. Mai 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	3
2.3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit.....	5
2.4	Umstrukturierung von § 4 Nummer 4.3	5
2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	6
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	6
4.	Verfahrensablauf	6
5.	Fazit	7

1. Rechtsgrundlage

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

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 Satz 2 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

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010¹ (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde die Bewertung des Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen initialer Chemotherapie ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass durch laufende Studien nach deren Abschluss eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Insbesondere wurde in der Zusammenfassenden Dokumentation des Beratungsverfahrens die HD-18 Studie für das Interim-Staging bei fortgeschrittenen Hodgkin Lymphomen als diese Erwartung begründend genannt (S. 128 f.²) und der Beschluss bis zum 31. Dezember 2014 befristet³. Da die HD-18-Studie zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war, hatte der G-BA am 15. Februar 2015⁴ (Inkrafttreten: 16. Mai 2015) beschlossen, die Beschlussaussetzung erneut bis zum 31. Dezember 2021 zu verlängern. In den Tragenden Gründen zu diesem Beschluss wurde dargelegt, dass die HD-18-Studie noch immer maßgeblich zur Nutzenbewertung des Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien anzusehen sei und Ergebnisse im Rahmen der verlängerten Aussetzung erwartet wurden.

Die HD-18-Studie ist nunmehr abgeschlossen. Auf der Grundlage von vorab durch den Studienverantwortlichen übermittelten Informationen hatte der G-BA die Beratungen vor

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

2 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1831/2010-10-21_KHMe-RL_PET-malig-Lymphome_ZD_WZ.pdf

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

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

Ablauf der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen.⁵ Es liegt die abschließende Vollpublikation der Studie vor.⁶

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

Der vorgenannte Beschluss zur Wiederaufnahme der Beratungen umfasst sowohl den Einsatz der PET; PET/CT beim Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären als auch im fortgeschrittenen Stadium. Die Aussetzung der Beratung zum Interim-Staging der Hodgkin-Lymphome im intermediären Stadium bleibt bestehen, da sich die Ergebnisse der HD18-Studie nur auf fortgeschrittene Stadien der Erkrankung beziehen. Wie in dem Beschluss aus dem Jahr 2015 dargestellt, beruht die Aussetzung des Interim-Stagings im intermediären Stadium wesentlich auf der HD-17-Studie, in der nach Abschluss der initialen Chemotherapie eine PET; PET/CT-Untersuchung durchgeführt wird, um zu bewerten ob auf eine nachfolgende Strahlentherapie verzichtet werden kann. Der Abschluss dieser Studie wird für das Jahr 2019 erwartet.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

In der kontrolliert randomisierten HD-18-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphomen (Klinische Stadien III und IV oder Stadium II mit B-Symptomen und großem Mediastinaltumor oder extranodalem Befall) entsprechend der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie⁷ mit der Chemotherapie-Kombination eBEACOPP⁸ behandelt. Während die leitliniengerechte Standardtherapie inzwischen nur noch 6, zuvor 8 Behandlungszyklen eBEACOPP vorsieht⁹, wurden in der HD-18-Studie 2 Modifikationen dieser Standardbehandlung untersucht. Beide Modifikationen beruhten auf den Ergebnissen einer PET; PET/CT-Untersuchung nach 2 Zyklen eBEACOPP. War nach 2 Zyklen der PET; PET/CT-Befund positiv, so wurden Patienten entweder zu Standardvorgehen (eBEACOPP) oder zur zusätzlichen Therapie mit Rituximab (r-eBEACOPP) randomisiert, wobei die zusätzliche Gabe von Rituximab sich jedoch als nicht erfolgreich erwies, sodass mit Blick auf diesen Studienarm keine Aussagen zum Nutzen der PET; PET/CT getroffen werden können.

Patientinnen und Patienten, die nach 2 Zyklen eBEACOPP ausweislich eines negativen Befundes der PET; PET/CT ein gutes Therapieansprechen zeigten, wurden entweder zur Fortsetzung der Therapie mit entsprechend der früheren Leitlinienempfehlung zunächst 6 und im weiteren Verlauf der Studie 4 Zyklen eBEACOPP (also insgesamt zunächst 8 Zyklen bzw. später 6 Zyklen) oder zu einer verkürzten Therapiefortsetzung mit 2 Zyklen eBEACOPP (also insgesamt 4 Zyklen) randomisiert. Damit sollte geprüft werden, ob eine Therapieverkürzung mit erwartbar geringeren Belastungen einer längeren Therapie zumindest nicht-unterlegen ist. Als primärer Endpunkt wurde auch hier das PFS nach 5 Jahren gewählt und es wurde die Hypothese geprüft, ob das PFS bei verkürzter Therapie allenfalls zu einer Verschlechterung um 6%-Punkte in Bezug auf das PFS führt (bezogen auf die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, der Prozentpunkt-Differenz). Zusätzlich wurden sekundäre Zielgrößen (insbesondere Mortalität und unerwünschte Ereignissen bzw. mit der Behandlung in Zusammenhang stehende gravierende Toxizität) betrachtet.

Im Ergebnis resultierte in der Gruppe der „per Protokoll“ (d. h. wie vorgesehen behandelten) Patientinnen und Patienten ein 5-Jahres-PFS in der Gruppe mit Standardtherapie (8 bzw. 6 Zyklen eBEACOPP, N = 446) von 90,8 % (95 %-Konfidenzintervall: 87,9 - 93,7) und ein,

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

⁶ Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al: PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. The Lancet 2017

⁷ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Vers. 1.0, Feb. 2013

⁸ Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison in eskalierter („e“) Dosierung.

⁹ Wie sowohl in der Vollpublikation der HD18-Studie als auch in der S3-Leitlinie (S. 63) dargestellt, wurde die Empfehlung zur Standardtherapie von 8 x eBEACOPP auf 6 x eBEACOPP reduziert, basierend auf den Ergebnissen der HD-15-Studie (Engert et al. Lancet 2012; 379: 1791–99).

günstigeres, 5-Jahres-PFS von 92,2 % (89,4 - 95,0) in der Gruppe mit verkürzter Therapie (4 Zyklen eBEACOPP, N = 474). Mithin resultierte eine Differenz von + 1,4 %-Punkten (95 %-Konfidenzintervall: -2,7 % bis + 5,4 %) zugunsten der verkürzten Therapie. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die Studienhypothese bestätigt werden (das Konfidenzintervall der Prozentpunktdifferenz schließt den Wert von -6 % sicher aus), bei einer numerischen, jedoch nicht signifikanten (das Konfidenzintervall der Prozentpunktdifferenz schließt die 0 ein) Überlegenheit der verkürzten Therapie. In Bezug auf das Gesamtüberleben war sogar ein signifikanter Vorteil der verkürzten Therapie zu verzeichnen, mit einer Rate von 95,4 % (95 %-KI: 93,4 - 97,4) in der Gruppe mit Standardtherapie gegenüber der Gruppe mit verkürzter Therapie von 97,7 % (95 %-KI: 96,2 - 99,3) und einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,32 (95%-KI: 0,14 - 0,72; p = 0,004). Behandlungsassoziierte Morbidität bzw. Toxizität trat in der Gruppe der mit verkürzter Therapie Behandelten in der Regel seltener auf (vgl. Tabelle 3 der Publikation⁶). Wie in der Publikation bzw. den Anhängen dargestellt, unterschieden sich die Ergebnisse in der ITT (*intention to treat*)-Population, d. h. bei Betrachtung jeweils aller randomisierter Studienteilnehmerinnen bzw. Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob diese auch wie vorgesehen behandelt worden waren (8 bzw. 6 Zyklen eBEACOPP N = 504, 4 Zyklen eBEACOPP N=501) nur unwesentlich von den Ergebnissen der „per Protokoll“ behandelten Patientinnen und Patienten. Auch die detaillierte Analyse der Patientenpopulationen vor und nach Änderung des Standardvorgehens (Reduzierung von 8 auf 6 Zyklen eBEACOPP) führt nicht zu erheblich anderen Ergebnissen.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 2 Zyklen eBEACOPP ein negatives PET; PET/CT-Ergebnis vorliegt eine verkürzte Therapie ausreicht. Die Interim-PET; PET/CT kann demnach zur Auswahl dieser Patientinnen und Patienten verwendet werden. Aufgrund des Designs der HD-18-Studie (Anreicherungsdesign) kann alleine aufgrund der Studienergebnisse jedoch nicht gefolgert werden, dass eine solche Therapieverkürzung ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit negativem Interim-PET; PET/CT nach 2 Zyklen eBEACOPP zu günstigeren Ergebnissen führt. Die Autoren der HD-18-Studie diskutieren in diesem Zusammenhang auch die Frage, aufgrund welcher detaillierter Befunde eine Charakterisierung einer Interim-PET; PET/CT als positiv oder negativ vorzunehmen ist und ob eine Ausweitung der Befundung als „negativ“ – gegenüber der in der HD-18-Studie verwendeten Kriterien – möglicherweise in Frage kommt. Hierzu liegen gegenwärtig jedoch keine Ergebnisse vor. Ebenso liegen keine Ergebnisse zu der Frage vor, ob möglicherweise eine verkürzte Therapie mit 4 Zyklen eBEACOPP für eine größere Patientengruppe als die gemäß des Vorgehens in der HD-18-Studie als PET; PET/CT-negativ charakterisierten Patientinnen und Patienten in Frage kommt, was auch vor dem Hintergrund der bereits erfolgten Reduzierung der Standardtherapie (noch ohne PET; PET/CT-Interim-Staging)⁹ gesehen werden kann. Dabei ist aber auch zu berücksichtigen, dass die Prognose von Patientinnen und Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium erst durch Einführung der intensivierten Chemotherapie nach dem eBEACOPP-Protokoll entscheidend verbessert werden konnte¹⁰. Eine nicht in Studien geprüfte Reduktion der Chemotherapie ist deshalb mit dem Risiko verbunden, die inzwischen sehr guten Heilungschancen dieser Patientinnen und Patienten wieder zu gefährden. In der Gesamtbetrachtung erscheint es daher angemessen, eine Therapieverkürzung lediglich bei entsprechend der aus der HD-18-Studie berichteten Ergebnissen vorzunehmen. Dies erfordert eine PET; PET/CT nach 2 Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie, die derzeit auf dem eBEACOPP-Protokoll aufbaut. Vor dem Hintergrund der vorgenannten Studienergebnisse sind der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit anzuerkennen.

10 Skoetz N, Will A, Monsef I et al.: Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017

2.3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit

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

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

2.4 Umstrukturierung von § 4 Nummer 4.3

In § 4 Nummer 4.3 werden Ausnahmen vom Ausschluss der PET bei malignen Lymphomen formuliert. Als weitere Ausnahme vom Ausschluss wird die PET; PET/CT bei „Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium nach zwei Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie zur Entscheidung über die notwendige Anzahl von Chemotherapiezyklen“ aufgenommen.

Die bisherige Ausnahme vom Ausschluss, die das „Interim-Staging beim Hodgkin-Lymphom und bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie“ betrifft, wurde mit Beschluss des G-BA von Februar 2015 aufgrund der unterschiedlich langen Laufzeiten der aussetzungsbegründenden Studien in die folgenden separaten Indikationsbereiche aufgeteilt und wie nachstehend in Anlage II Nummer 9.1 aufgenommen:

- Zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie,
- zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie,
- zum Interim-Staging bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie.

Diese Regelungen wurden inklusive der im ersten Absatz dargestellten Änderung mit der Umstrukturierung von § 4 Nummer 4.3 nachvollzogen. Gleichzeitig werden die einzelnen Indikationsbereiche neu sortiert: Zu Beginn werden Ausnahmen vom Ausschluss aufgrund von Methoden aufgeführt, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind und anschließend die Ausnahmen vom Ausschluss aufgrund von Entscheidungen, die zugehörigen Bewertungsverfahren auszusetzen. Darüber hinaus soll damit eine bessere Lesbarkeit und Verständlichkeit dieser Regelung erzielt werden.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.10.2010	G-BA	Beschluss über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
19.02.2015	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
21.09.2017	G-BA	Wiederaufnahme der Beratungen
25.01.2018	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
22.03.2018	UA MB	Anhörung zu dem vorgenannten Beschlussvorhaben entfällt, da alle Stellungnahmeberechtigten auf ihr mündliches Stellungnahmerecht verzichtet haben.
26.04.2018	UA MB	Auswertung und Würdigung der vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen für das Plenum
17.05.2018	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
20.07.2018		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit (Nicht-Bestanndung)
07.08.2018		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
08.08.2018		Inkrafttreten

5. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 137c Absatz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET; PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium zum Interim-Staging nach 2 Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie zur Entscheidung über die notwendige Anzahl von Chemotherapiezyklen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der KHMe-RL aufgenommen und Anlage II der KHMe-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken