

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Vom 6. Februar 2020

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung .....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung .....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	4
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention .....	5
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	6
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität im Rahmen der Erprobung.....	6
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	7
<b>3.</b>	<b>Stellungnahmeverfahren</b> .....	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO</b> .....	<b>9</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>10</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Der G-BA hat am 19. Juli 2018 den Antrag auf Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass zu diesem Zeitpunkt keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Die Amyloid-PET ist in ihren Kernmerkmalen dadurch charakterisiert, dass 1. durch Applikation einer radioaktiv markierten Spürsubstanz (Tracer) Amyloid-Plaques im Gehirn nachgewiesen werden können und 2. durch eine Koinzidenz-Detektion der Annihilationsstrahlung der Positronen eine räumliche Zuordnung der Tracer-Substanz im Körper erfolgt. Bei den Tracern handelt es sich um die hierfür zugelassenen Arzneimittel Florbetapir, Florbetaben und Flutemetamol. Die PET kann als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Nutzung dieser mit <sup>18</sup>Fluor radioaktiv markierten Amyloid-Tracern, Amyloid-Plaques, wie sie im Rahmen einer Alzheimererkrankung charakteristischerweise auftreten, in vivo direkt im Gehirn qualitativ und quantitativ in ihrer räumlichen Ausdehnung darstellen.

Im Antrag des Herstellers auf Erprobung ist der Einsatz der Amyloid-PET bei ätiologisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung vorgesehen. Der G-BA konnte das Potenzial der Methode in diesem Sinne feststellen. Dies bedeutet, dass das Vorliegen einer Demenz bereits klinisch gesichert wurde, aber im Hinblick auf die Therapie die Frage offenbleibt, ob eine Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegt oder nicht.

Die potenzialbegründende Studie von Pontecorvo et al. 2017<sup>1</sup> stützt die Annahme, dass bei einer vorliegenden Demenz der Nachweis der bei einer Alzheimer-Pathogenese auftretenden Amyloid-Plaques bzw. deren Ausschluss durch die Amyloid-PET diagnostische und therapeutische Entscheidungen zur Folge hat, die einen patientenrelevanten Nutzen erwarten lassen. Dabei ist ein fehlender Amyloid-Nachweis in der Amyloid-PET zwar ein hinreichendes Kriterium für den Ausschluss einer Alzheimer-Erkrankung, dagegen ist der positive Nachweis von Amyloid-Plaques keinesfalls beweisend für eine Alzheimer-Erkrankung, da mit zunehmendem Alter auch kognitiv unauffällige Personen Amyloid-Plaques aufweisen. In der Studie von Pontecorvo et al. 2017 wurde zwar bei den mittels PET untersuchten Patientinnen und Patienten mit Demenz eine höhere Rate an diagnostischen und therapeutischen Managementänderungen vorgenommen als bei den nicht mit PET untersuchten Patientinnen und Patienten, jedoch blieb offen, ob die Betroffenen hiervon einen Vorteil im Sinne eines besseren Demenz-Verlaufs oder aber der Lebensqualität haben. Die Erprobungsstudie soll diese Frage klären.

Ein patientenrelevanter Vorteil könnte etwa dadurch zustande kommen, dass im Falle eines fehlenden Amyloid-Nachweises in der Amyloid-PET solche therapeutischen Optionen (nur für die Demenz vom Alzheimer Typ zugelassene antidementive Therapie) unterlassen werden, die spezifisch bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt werden, jedoch nicht bei Demenzen anderer Ätiologie.

## **2.2 Zu § 1 Zielsetzung**

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung zu beantworten. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

## **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 19. Juli 2018 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. In der potenzialbegründenden Studie von Pontecorvo et al. 2017 zeigte sich, dass es bei Patientinnen und Patienten mit Demenz

---

<sup>1</sup> Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.

unklarer Ursache auf der Grundlage der Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung zu einer häufigeren Änderung des Patientenmanagements kam als ohne diese Information. Ein signifikanter Behandlungseffekt dieser Änderungen für die Patientinnen und Patienten konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapieentscheidung, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes getroffen wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat. Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

## **2.4 Zu § 3 Population**

Zu Absatz (1)

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose einer leichten bis mittelschweren Demenz, deren Ätiologie im Rahmen der fachärztlich neurologischen oder psychiatrischen, differenzialdiagnostischen Abklärung (umfasst mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle zerebrale Bildgebung) nicht geklärt werden konnte, sofern im Hinblick auf die Therapie die Frage relevant ist, ob ein Morbus Alzheimer vorliegt oder nicht. In der potenzialbegründenden Studie fielen hierunter Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnosesicherheit <85% für die Demenz-Ursache beträgt und eine Alzheimer-Erkrankung als möglich ( $\geq 15\%$ ) angesehen wird.

Der G-BA geht davon aus, dass eine fachärztlich neurologische oder psychiatrische Expertise für die Diagnose und differentialdiagnostische Abklärung einer Demenz erforderlich ist.

Die Einschränkung auf Personen mit leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom ist darin begründet, dass eine nach dem Auftreten klinischer Symptome zeitnah gestellte gesicherte Diagnose durch darauffolgende gezielte Maßnahmen in dieser Patientengruppe den größten patientenrelevanten Nutzen verspricht. Die derzeit verfügbaren Medikamente können das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz nur verlangsamen, nicht jedoch umkehren. Ihre Zulassung basiert auf Effekten u.a. zur kognitiven Leistungsfähigkeit sowie alltagspraktischen Fähigkeiten (s. § 5) und ist für drei der vier Wirkstoffe auf Personen mit leichtgradiger bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz beschränkt. Daher stehen diese beiden Schweregrade im Fokus dieser Studie.

Zu Absatz (2)

Die fachärztlich neurologische oder psychiatrische Differentialdiagnostik muss in jedem Fall die genannten Untersuchungen umfassen, kann aber auch darüber hinausgehen.

Die entsprechenden möglichen Untersuchungen und Testinstrumente sind vielfältig, weshalb die spezifischen Untersuchungen und Testinstrumente, die vor Einschluss in die Studie angewandt worden sein müssen, durch die unabhängige wissenschaftliche Institution festzulegen sind. Weiterhin ist an dieser Stelle geregelt, dass Patientinnen und Patienten mit einer Indikation zur Durchführung einer Maßnahme der weiterführenden Diagnostik gemäß jeweils aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ diese auch bekommen haben sollen. Die Studie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die Aufnahme der Amyloid-PET als zusätzliche Maßnahme der weiterführenden Diagnostik für diejenigen Patientinnen und Patienten einen Vorteil bringt, bei denen die bisher verfügbaren Optionen nicht zur differentialdiagnostischen ätiologischen Abklärung ausreichen.

So können beispielsweise bezogen auf die leitliniengemäße Liquordiagnostik Befundkonstellationen auftreten, die nicht eindeutig interpretierbar sind (grenzwertige Befunde, Veränderung nur einzelner, aber nicht aller Marker). Liquormarker müssen daher immer im Kontext aller Befunde interpretiert werden und sollen nicht die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit eigenständig begründen oder ausschließen. Allgemeingültige exakte Grenzwerte für die einzelnen Parameter existieren heute noch nicht. Die Einschlusskriterien

erlauben die Teilnahme auch solcher Patientinnen und Patienten, die bereits eine Liquordiagnostik erhalten haben. Dies entspricht dem Vorgehen in der Studie Pontecorvo et al. 2017, in der ein Anteil der Teilnehmenden von 17% bereits eine Liquordiagnostik erhalten hatte. Voraussetzung für den Einschluss solcher Patientinnen und Patienten wäre, dass im Rahmen der Liquordiagnostik die Frage nach der Ätiologie offen bleibt, deren Beantwortung mittels Durchführung einer Amyloid-PET möglich erscheint.

Zu Absatz (3)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Dabei ist besonderer Wert darauf zu legen, dass die Population der Studie vergleichbar der späteren Zielpopulation gewählt wird und die vor Einschluss in die Studie geforderten differentialdiagnostischen Maßnahmen zur ätiologischen Differenzierung in Art und Umfang den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Demenzen“ in der aktuell gültigen Fassung entsprechen.

## **2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention**

Zu Absatz (1)

Mittels der für die Interventionsgruppe vorgesehenen Amyloid-PET erfolgt der positive oder negative Nachweis von Amyloid-Plaques im Gehirn.

Um eine einheitliche Befundung der Amyloid-PET sicherzustellen, sollen alle Befunde zentral erhoben werden. Die Befunde werden den jeweils therapierenden Fachärztinnen und Fachärzten mitgeteilt.

Die Amyloid-PET soll zusätzlich zur leitliniengerechten fachärztlichen neurologischen oder psychiatrischen Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.

Zu Absatz (2) und (3)

In der Kontrollgruppe soll dagegen die leitliniengerechte Entscheidung über das weitere diagnostische und therapeutische Management ohne Durchführung einer Amyloid-PET erfolgen.

Als spezifische, für die Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassene Therapie stehen Antidementiva zur Verfügung, die bis auf eine Ausnahme nicht für andere Demenzformen zugelassen sind. Der G-BA geht davon aus, dass therapeutische Konsequenzen, die auf einem Nachweis oder Ausschluss von Amyloid-Plaques durch eine Amyloid-PET beruhen, in erster Linie Entscheidungen für oder gegen eine antidementive Therapie betreffen. Bei Ausschluss einer Alzheimer-Demenz auf Grundlage eines negativen Amyloid-PET-Befundes kann die Einnahme von Antidementiva und die damit verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen vermieden werden.

## **2.6 Zu § 5 Endpunkte**

Zu Absatz (1)

Die Diagnose einer Alzheimer-Demenz beinhaltet das Vorliegen einer irreversiblen progredienten alltagsrelevanten kognitiven Störung.

Als primärer Endpunkt wird deshalb der Einfluss der um das Amyloid-PET erweiterten Diagnostik auf die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens vorgegeben und in Ergänzung dazu als sekundärer Endpunkt die kognitive Leistungsfähigkeit. Für beides stehen mehrere validierte Erhebungsinstrumente zur Verfügung, die Auswahl trifft die unabhängige wissenschaftliche Institution.

Zu Absatz (2)

Da eine auf dem Befund der Amyloid-PET basierte Managemententscheidung sowohl den Verzicht auf eine antidementive Therapie als auch die Entscheidung für deren Einsatz bedeuten kann, sowie ggf. Änderungen weiterer Maßnahmen, sollen entsprechend sowohl die Wirkungen (kognitive Funktion, s.o.) als auch die unerwünschten Wirkungen erhoben werden.

Mit der Erfassung der Gesamtdauer ungeplanter stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres wird den Vorschlägen des Herstellers entsprochen. Der G-BA hält es für sinnvoll, nicht alle stationären Aufenthalte hierfür heranzuziehen, sondern nur die ungeplanten, da es denkbar ist, dass bei einem günstigen Demenzverlauf beispielsweise elektive Operationen eher durchgeführt werden als bei einem ungünstigen.

Es können weitere Endpunkte durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festgelegt werden. Diese Auswahl ist zu begründen.

Zu Absatz (3)

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

## **2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum**

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.

Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Zu Absatz (2)

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen.

Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz (3)

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten als angemessen.

## **2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität im Rahmen der Erprobung**

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

## **2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung**

Zu Absatz (1)

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die unabhängige wissenschaftliche Institution. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die unabhängige wissenschaftliche Institution verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von den Erprobungs-Richtlinien abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO ([https://www.who.int/ictrp/search/data\\_providers/en/](https://www.who.int/ictrp/search/data_providers/en/).) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen nach §§ 135 und 137c SGB V wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Herstellern durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch

nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz (2)

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die unabhängige wissenschaftliche Institution fest, die nicht gelten, wenn die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen erfolgt:

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu regeln.

Zu Absatz (3)

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

### 3. Stellungnahmeverfahren

Aufgrund der schriftlichen und mündlichen vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten 3 Varianten eines Beschlussentwurfs zur Erprobungs-Richtlinie hat sich der G-BA für die Übernahme des Studienkonzepts nach Variante 1 entschieden, daran Anpassungen vorgenommen und die Varianten 2 und 3 verworfen.

### 4. Bürokratiekostenermittlung

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

### 5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO

Eine Studie mit etwa 1000-1300 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der Fragestellung angemessen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0-3,9 Millionen € berechnen.

## 6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
11.10.2018	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO)
15.10.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
13.06.2019	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
08.08.2019	UA MB	Mündliche Anhörung
23.01.2020	UA MB	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
	Plenum	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>
		<i>Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit</i>
		<i>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</i>
		<i>Inkrafttreten</i>

## 7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken