



IQWiG-Berichte – Nr. 931

Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

Potenzialbewertung

Auftrag: E18-03
Version: 1.0
Stand: 29.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.04.2018

Interne Auftragsnummer:

E18-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Britta Runkel
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Positronen-Emissions-Tomographie, Alzheimer Krankheit, Potenzialbewertung

Keywords: Positron-Emission Tomography, Alzheimer Disease, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	3
2.2 Informationsbeschaffung	4
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	5
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	5
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	5
2.2.2 Suche in Studienregistern	5
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	5
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	5
2.2.3 Studienselektion	6
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	6
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	6
2.3 Studienliste	6
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	10
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	10
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	10
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	11
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	11
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	12

2.6.1	Darlegung des Antragstellers	12
2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
3	Potenzialbewertung	14
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	15
4.1	Darlegung des Antragstellers.....	15
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	16
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	18
6	Literatur	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Amyloid-PET	Amyloid-Positronenemissionstomografie
AS	Antragsteller
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Amyloid-Positronenemissionstomografie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 18.04.2018 übermittelt.

Die Amyloid-PET dient laut Antragsteller (AS) dem Ausschluss beziehungsweise Nachweis der für Alzheimer-Patientinnen und -Patienten typischen pathologischen Eiweißablagerungen im Gehirn. Die Amyloid-PET-Untersuchung soll bei unklarem Demenzsyndrom im Vergleich zur leitliniengerechten Standarddiagnostik ohne solche Untersuchung eine frühzeitige belastbare Diagnose liefern, auf deren Grundlage das Patientenmanagement angepasst werden kann.

Für die Bewertung standen insgesamt 8 Studien (4 einarmige Verlaufsbeobachtungen, 3 Studien zur Ermittlung der diagnostischen Güte und 1 randomisierte kontrollierte Studie [RCT]) zur Verfügung.

Zur Bewertung der Amyloid-PET-Untersuchung wurden primär Ergebnisse aus 1 RCT herangezogen. Die Studie zeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie die zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung im Vergleich zur alleinigen Standarddiagnostik vorteilhaft sein könnte. Denn die PET-Diagnostik führte zu Medikationsänderungen, welche möglicherweise zu besserer kognitiver Leistungsfähigkeit und weniger Krankenhausaufenthalten führen könnten. Zugleich zeigten sich keine erkennbaren Nachteile in Bezug auf die übrigen erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Amyloid-Positronenemissionstomografie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 18.04.2018 übermittelt wurde.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des AS zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet „klinisch unklare Fälle eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung“ (Abschnitt IV.1.1.a).

Intervention

Der AS benennt als Intervention „eine Amyloid-sensitive Positronen-Emissionstomographie (PET) im Anschluss an eine S3-Leitlinien gerechte Demenzdiagnostik“ (Abschnitt IV.1.1.b). Dabei beruht die Methode immer auf dem „kombinierten Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Ringdetektoren/-Scanner (Medizinprodukt) und einer radioaktiv markierten Spürsubstanz, dem Tracer (Arzneimittel)“ (Abschnitt II.1). Die Amyloid-PET ist ein nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Nutzung von Tracern, die mit radioaktivem 18Fluor markiert sind (Abschnitt II.1). Der AS nennt 3 „EU-weit“ zugelassene Tracer – Florbetapir, Florbetaben und Flutemetamol (Abschnitt II.3.a).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS benennt als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung die „S3-Leitlinien gerechte Demenzdiagnostik [...] ohne nachfolgende Amyloid-PET“ (Abschnitt IV.1.1.b). Diese „beinhaltet eine fachärztliche neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung, eine neuropsychologische Testung [...], eine strukturelle Bildgebung sowie eine basale labormedizinische Untersuchung“ (Abschnitt IV.1.1.b).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Gemäß den Ausführungen des AS in Abschnitt II.2 kann die zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zu einer Diagnoseänderung und einer Zunahme der Diagnosesicherheit führen. In der Folge ist laut AS entsprechend eine Änderung des Patientenmanagements zu erwarten. So führe „ein negativer Amyloid-PET Befund [...] zum Ausschluss einer Alzheimer Krankheit und daraus folgender Behandlungsnotwendigkeiten (z. B. spezifische antidementive Pharmakotherapie)“. Gleichzeitig führe „der Nachweis einer Alzheimerkrankheit zu spezifischen Behandlungskonsequenzen (Vermeidung anticholinergischer Medikation, spezifische antidementive Pharmakotherapie, sozialpsychiatrische Beratung)“. Die „diagnosebedingten Effekte“ führen laut AS „als Nettoeffekt zu einer Änderung der Hospitalisierungsfrequenz (u. a. aufgrund vermiedener unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ungeeigneter Medikamente) sowie aufgrund der gesicherten Diagnose zu einer angepassten Versorgung im Krankenhaus mit konsekutiv verkürzter Liegedauer“ (Abschnitt II.2). An anderer Stelle im Antrag (Abschnitt IV.1.1.c) beschreibt der AS, dass angenommen

wird, dass „die verbesserte Diagnosestellung nach Amyloid-PET [...] einen direkten Einfluss auf das nachfolgende Patientenmanagement hat und sich verkürzend auf die stationäre Liegedauer bei Einweisungen jeder Indikation auswirkt“. Dabei erfasse die Liegedauer sowohl die Vermeidung als auch die Verkürzung von Hospitalisierungen. Zugleich sei die Liegedauer im Krankenhaus ein relevanter Indikator für die Morbidität (Abschnitt IV.1.1.c).

Aus diesen Ausführungen lassen sich die folgenden Endpunkte ableiten, die sich auch im Abschnitt zur Erprobungsstudie wiederfinden: Liegedauer bzw. Häufigkeit stationärer Krankenhausaufenthalte, Diagnoseänderung, Änderung der Medikation, Änderung der Sicherheit der diagnostischen Einschätzung und Änderung der Frequenz der Empfehlung der Angehörigenberatungsmaßnahmen.

Darüber hinaus sind folgende Endpunkte zusätzlich aus den Unterlagen des AS zur Erprobungsstudie zu entnehmen (Abschnitt V.4): Funktion, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Leistung, Rate der Institutionalisierung, Mortalität, direkte medizinische und soziale Kosten.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Darstellung des AS zur Indikation, Intervention und Vergleichsintervention sind nachvollziehbar. Den Ausführungen des AS zu patientenrelevanten Endpunkten wird weitgehend gefolgt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Die vom AS beschriebene Patientengruppe ist klar beschrieben. Patienten mit unklarer Demenzdiagnose können im Rahmen der Regelversorgung identifiziert werden.

Intervention

Die Amyloid-PET als Methode 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.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die vom AS angegebene Vergleichsintervention beziehungsweise bisherige Versorgung ist die Diagnostikempfehlung der S3-Leitlinie Demenzen und ist somit klar definiert.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Die folgenden Endpunkte, die auch im Antrag genannt werden, werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung als direkt patientenrelevant betrachtet:

- Krankenhausaufenthalte,
- Aktivitäten des täglichen Lebens,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- kognitive Leistungsfähigkeit,
- Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) und
- Mortalität.

Darüber hinaus werden im Rahmen der Bewertung folgende weitere patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome, zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit (begleitende psychopathologische Symptome) und
- unerwünschte Ereignisse.

Der vom AS darüber hinaus genannte Endpunkt Änderung der Medikation, wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Stattdessen wird diese Änderung der – im Sinne einer zielgerichteteren – Medikation als plausibles Surrogat für kognitive Leistungsfähigkeit und Krankenhausaufenthalte interpretiert. Auch ohne hinreichende Validität kann ein plausibler Surrogatendpunkt für eine Aussage zum Potenzial geeignet sein. Sofern auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten eine Bewertung der Methode möglich ist, werden die Surrogatendpunkte nicht weiter berücksichtigt.

Der vom AS genannte Endpunkt Diagnoseänderung stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Da der Endpunkt Änderung der Medikation eine höhere Plausibilität als Surrogat für kognitive Leistungsfähigkeit und Krankenhausaufenthalte hat, wird die Diagnoseänderung hier nicht zur Bewertung des Potenzials herangezogen. Weiter stellt der vom AS genannte Endpunkt Änderung der Frequenz der Empfehlung der Angehörigenberatungsmaßnahmen keinen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Kostenaspekte stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar und werden daher im Folgenden nicht berücksichtigt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienelektion (Abschnitte IV.1.2, IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in MEDLINE und in der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS zum einen keine ausreichende Variation von Freitextbegriffen in seiner Suche. Zum anderen hat der AS bei allen Suchstrategien 2 Suchblöcke zu Radiopharmaka und zu Amyloid verwendet und diese beiden Suchblöcke mit dem Suchblock zur Intervention mit „AND“ verknüpft. Beide Suchblöcke hätten aber mit „OR“ verknüpft werden müssen, da neben Suchbegriffen zu den konkreten Radiopharmaka zudem noch allgemeinere Suchbegriffe zu Amyloid-Tracern ergänzt hätten werden müssen. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind. Beispielsweise wurde die im Antrag unter IV.1.6 aufgeführte Übersicht [2] nicht über die Recherche des AS gefunden, obwohl dies über eine sensitive Suche möglich gewesen wäre.

Weiterhin gibt der AS an, eine Updaterecherche zu seiner bibliografischen Recherche vom 18.09.2017 durchgeführt zu haben, dokumentiert diese aber nicht.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Suche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, ISRCTN Registry und dem EU Clinical Trials Registry in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [3]. Für eine sensitive Suche hätten neben Suchbegriffen zu den konkreten Radiopharmaka zudem noch allgemeinere Suchbegriffe zu Amyloid-Tracern ergänzt werden müssen. Beispielsweise wurden die im Antrag unter IV.1.4 Studienliste aufgeführten Studien NCT02420756, NCT02781220 und NCT02317250 nicht über die Suche des AS gefunden, obwohl dies über eine sensitive Suche möglich gewesen wäre.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS formuliert für die Suche in bibliografischen Datenbanken 2 Fragestellungen, denen er die identifizierten Studien zuordnet: „1. Welchen Einfluss hat das Ergebnis einer Amyloid-PET-Untersuchung auf die bisherige klinische Diagnose und den Behandlungsplan?“ und „2. Wie verlässlich ist das Ergebnis der Amyloid-Bildgebung (i. S. v. Testgüte-Parametern)?“ (Abschnitt IV.1.2).

Zur Suche in Studienregistern stellt der AS in Abschnitt IV.1.3 tabellarisch die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen beiden Fragestellungen dar. Darunter führt er auch die Endpunkte „Änderung der Diagnose“, „Änderung Patientenmanagement“ und „Testgüteparameter“ auf. Des Weiteren nennt der AS in dieser Tabelle unter Studientypen „RCTs oder diagnostische Studien“.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Aus den vom AS genannten Einschlusskriterien zur Studienselektion geht nicht hervor, ob der AS auch Studien eingeschlossen hat, die andere Endpunkte erhoben haben. So ist der von AS im Antrag genannte Endpunkt Krankenhausaufenthalte bei der Studienselektion nicht aufgeführt. Des Weiteren gibt der AS an, nur „RCTs oder diagnostische Studien“ einzuschließen. In Abschnitt IV.1.4 führt der AS aber ebenfalls „Kohortenstudien“ auf. Dies deutet darauf hin, dass die hier angegebenen Einschlusskriterien mit den tatsächlich zur Selektion verwendeten Kriterien nicht gänzlich übereinstimmen.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Der AS führt in der Tabelle „Studienliste“ in Abschnitt IV.1.4 insgesamt 13 Studien auf, die er in 8 abgeschlossene, 4 laufende und 1 geplante Studie klassifiziert.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

Laut Antragsteller handelt es sich bei den abgeschlossenen Studien um 7 „Kohortenstudien“ mit „moderaten Bias-Risiko“ der „Evidenzstufe 2 (+/-)“ nach SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) und 1 randomisierte kontrollierte Studie mit „moderatem Bias-Risiko“ der „Evidenzstufe 1 (+/-)“.

Da für die Bewertung des Potenzials primär die randomisierte Studie (die der AS Fragestellung 1 zugeordnet hatte) herangezogen wurde, wird hier auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den weiteren 7 Studien verzichtet.

Die 1 RCT [4] schloss laut AS 618 Patientinnen und Patienten ein; diese charakterisiert er folgendermaßen „MCI (55 %) or dementia (45 %) with uncertain cause but AD possible (≥ 15 % likely)“. Als Intervention beschreibt der AS einen PET-Scan mit Florbetapir. Der AS gibt als erfassten Endpunkt „impact of immediate versus delayed feedback on patient diagnosis / management at 3 and 12 months“ an (Abschnitt IV.1.4).

Laufende Studien

Weiterhin führt der AS 4 laufende „Kohortenstudien“ ohne Angaben zur Evidenzstufe auf, welche den Einfluss der Amyloid-PET-Befunde auf die klinische Diagnose und den Behandlungsplan untersuchen (Abschnitt IV.1.4). Ergebnisse werden für diese Studien nicht vorgelegt.

Geplante Studien

Der AS führt 1 geplante RCT zur Untersuchung des Einflusses der Amyloid-PET und FDG-PET auf. Es sollen laut AS die Endpunkte Änderung der Diagnose beziehungsweise Änderung der Medikation erhoben werden (Abschnitt IV.1.4). Auch für diese Studie wurden keine Ergebnisse vorgelegt.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die vom AS in Abschnitt IV.1.4 genannten Studien bzw. Publikationen.

Der AS hat die Studien in der einschlägigen Tabelle den o. g. Fragestellungen zugeordnet.

Zur Fragestellung 1 („Einfluss der Amyloid-PET auf klinische Diagnose und Behandlungsplan“) wurden neben einer RCT (Evidenzstufe Ib, mäßige Ergebnissicherheit) 4 weitere abgeschlossene Studien mit Ergebnissen vorgelegt, die er als „Kohortenstudien“ bezeichnet. Hierbei handelte es sich jeweils um 1-armige Verlaufsbeobachtungen (Evidenzstufe IV). Damit wiesen diese eine geringere Ergebnissicherheit auf und wurden für die Bewertung des Potenzials nicht herangezogen. Zu den 4 laufenden Studien und der 1 geplanten Studie wurden keine Ergebnisse vorgelegt, sodass diese für die Bewertung des Potenzials nicht herangezogen werden konnten. Ohnehin handelt es sich bei den laufenden Studien jeweils um 1-armige Verlaufsbeobachtungen.

Da auf Basis der Studien zur sogenannten Fragestellung 1 das Potenzial hinreichend sicher bewertet werden konnte, war eine Bewertung der diagnostischen Güte der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie (sogenannte Fragestellung 2: „Histopathologie als Referenzstandard“) nicht erforderlich. Dementsprechend wurden Studien, die die diagnostische Güte untersuchten, nur cursorisch darauf hin überprüft, ob sie die Plausibilität des Surrogatendpunkts Änderung der Medikation stützen.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Zuordnung zur Fragestellung durch AS	Kommentar
Abgeschlossene Studien			
Pontecorvo 2017 (Ib) [4]	ja	1	
Zwan 2017 (IV) [5]	nein	1	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Boccardi 2016 (IV) [6]	nein	1	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Grundman 2013 (IV) [7]	nein	1	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Ceccaldi 2018 (IV) [8]	nein	1	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Sabri 2015 (IIb) [9]	bedingt	2	Studie zur Ermittlung der diagnostischen Güte (Histopathologie als Referenztest); nur kursorische Prüfung
Curtis 2015 (IIb) [10]	bedingt	2	Studie zur Ermittlung der diagnostischen Güte (Histopathologie als Referenztest); nur kursorische Prüfung
Clark 2012 (IIb) [11]	bedingt	2	Studie zur Ermittlung der diagnostischen Güte (Histopathologie als Referenztest); nur kursorische Prüfung
Laufende Studien			
Implications for Management of PET Amyloid Classification Technology (IMPACT) ^a (NCT02781220) (IV) [12]	nein	1	keine Ergebnisse vorgelegt
Implications for Management of PET Amyloid Classification Technology in the Imaging Dementia (IDEAS) Trial (IMPACT2) ^a (NCT02781220) (IV) [13]	nein	1	keine Ergebnisse vorgelegt
Imaging Dementia – Evidence for Amyloid Scanning (IDEAS) Study ^a (NCT02420756) (IIb) [14]	nein	1	keine Ergebnisse vorgelegt
Amyloid-PET as a diagnostic marker in daily practice ABIDE-PET (NTR5026) (IV) [15]	nein	1	keine Ergebnisse vorgelegt
Geplante Studien			
Molecular Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID) II (NCT02317250) (Ib) [16]	nein	1	keine Ergebnisse vorgelegt
a: Die Studienregistereinträge IMPACT, IMPACT2 und IDEAS gehören zusammen beziehungsweise bauen aufeinander auf (gleiche Patientinnen und Patienten). RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

Im Folgenden wird aus den oben dargestellten Gründen ausschließlich die randomisierte Studie Pontecorvo 2017 dargestellt.

Die Studie Pontecorvo 2017 [4,17] mit 618 Patientinnen und Patienten wurde von 2012 bis 2015 in 60 Zentren in Frankreich, Italien und den USA durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 90 Jahre wiesen eine kognitive Verschlechterung (leichte kognitive Störung oder Demenz mit einem MMSE ≥ 16) auf, bei der die Ursache unklar war, aber eine Diagnose einer Alzheimer Demenz als möglich angesehen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zu Beginn eine Arbeitsdiagnose, einen Diagnostik- und Behandlungsplan sowie eine Amyloid-PET-Untersuchung. Außerdem wurden Tests zu kognitiver Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Stimmung, Ängstlichkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität durchgeführt, die allerdings nicht im diagnostischen Prozess verwendet wurden. Nach der Amyloid-PET-Untersuchung wurden die Patientinnen und Patienten 2 Gruppen randomisiert zugeteilt. Die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten sofort die Ergebnisse der Amyloid-PET-Untersuchung. Die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte der Kontrollgruppe erhielten erst zu Studienende (1 Jahr später) die Ergebnisse der Amyloid-PET-Untersuchung. Nach 3 und nach 12 Monaten wurde die Eingangsdiagnostik und Testbatterie wiederholt sowie der Behandlungsplan besprochen. Als primärer Endpunkt wurde in der Studie das Patientenmanagement untersucht. Eine Änderung des Patientenmanagements lag dann vor, wenn die tatsächliche Behandlung in den 3 Monaten nach Amyloid-PET-Untersuchung von dem zu Studienbeginn aufgestellten Behandlungsplan in einem der folgenden Aspekte abwich: alzheimerspezifische Medikation, Überweisung zum Spezialisten, neuropsychologische Testungen, ärztliche Nachbeobachtung und wesentliche diagnostische Tests.

Die herangezogenen Daten aus dieser RCT erlauben eine Bewertung des Potenzials auf Evidenzstufe Ib mit einer mäßigen Ergebnissicherheit, unter anderem aufgrund der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung.

Laufende Studien

Mit der Studie Pontecorvo 2017 liegt bereits eine abgeschlossene Studie höchster Evidenzstufe vor. Die vom AS aufgeführten laufenden Studien (Verlaufsbeobachtungen; Evidenzstufe IIb und IV) werden daher voraussichtlich keine neuen Erkenntnisse liefern, die über diejenigen der vorliegenden RCT hinausgehen.

Geplante Studien

Bei der geplanten Studie [16] handelt es sich um eine randomisierte Studie (Evidenzstufe Ib), die von 2018 bis 2022 in den USA an 1500 Patientinnen und Patienten durchgeführt werden soll. Die geplante RCT wird den Einfluss der direkten und verzögerten (2 Jahre später) Befundrückmeldung der PET-Untersuchungen betrachten. Die Studie sieht 4 Gruppen vor:

- 1) direkte Amyloid-PET- und verzögerte FDG-PET- (Darstellung des Hirnstoffwechsels) Ergebnisinformation,
- 2) direkte FDG-PET- und verzögerte Amyloid-PET-Ergebnisinformation,
- 3) direkte FDG-PET- und direkte Amyloid-PET-Ergebnisinformation und
- 4) verzögerte FDG-PET- und verzögerte Amyloid-PET-Ergebnisinformation.

Laut Studienregistereintrag werden als Endpunkte die kognitive und funktionelle Leistungsfähigkeit, die Nutzung der Ressourcen des Gesundheitswesens, Diagnoseänderungen und Änderungen der antidementiven Medikation erhoben. Dabei ist der Beobachtungszeitraum für 2 Jahre geplant.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, sind die 7 der vom AS angeführten abgeschlossenen Studien aus der Studienliste in Abschnitt IV.1.4 des Antrages nicht geeignet, Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials zu liefern, welche über die 1 relevante RCT [4] hinausgehen. Im Folgenden wird deshalb primär nur auf die Ergebnisse dieser Studie eingegangen.

Der AS berichtet in Abschnitt IV.1.5 aus der Studie Pontecorvo 2017 Ergebnisse zum Unterschied in der **Diagnoseänderung** zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 3 Monaten (32,6 % vs. 6,4 %; $p < 0,001$) sowie zum Unterschied im **Patientenmanagement** (68,0 % vs. 55,5 %; $p < 0,01$).

Zu weiteren Endpunkten macht der AS keine Angaben.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS hat die Ergebnisse zur **Diagnoseänderung** korrekt extrahiert; jedoch ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant und wird auch nicht als Surrogatendpunkt herangezogen (vgl. Abschnitt 2.1.2).

Der AS hat auch die Ergebnisse zur **Änderung des Patientenmanagements** korrekt extrahiert. Hierbei handelt es sich allerdings um einen zusammengesetzten Endpunkt (vgl. Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Potenzialbewertung wurde lediglich die Komponente „Änderung der Medikation“ als Surrogatendpunkt herangezogen (vgl. Abschnitt 2.1.2). Die kursorische Prüfung der eingereichten Studien zur diagnostischen Güte [9-11] stützt die Annahme, dass Medikationsänderungen im Sinne eines plausiblen Surrogatendpunkts eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit und weniger Krankenhausaufenthalte bedeuten können.

Der AS stellt im Antragsformular keine Ergebnisse zur **Änderung der Medikation** dar. In der Studie Pontecorvo 2017 wurde hierunter erfasst, wenn Alzheimermedikamente (z. B. Cholinesterasehemmer, Memantin) neu verschrieben oder abgesetzt wurden, ebenso wie

andere Medikamente bzw. Behandlungen, die auf eine Verbesserung der Kognition abzielten. Bei 35,7 % (107/300) der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe und bei 22,1 % (66/299) der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe wurde die Medikation geändert (Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 1,96 [1,36; 2,81]; < 0,001). Für die vorliegende Bewertung wird es als plausibel angesehen, dass der gezieltere Einsatz von alzheimerspezifischer Medikation zu einer **kognitiven Leistungsfähigkeit** positiv beeinflusst und zu anderen **Krankenhausaufenthalten** reduziert.

In der Studie Pontecorvo 2017 wird zur **kognitiven Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens** und **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** lediglich berichtet, dass nach 1 Jahr kein signifikanter Vorteil in der Interventionsgruppe für diesen Endpunkt zu erkennen war. Numerische Angaben werden nicht gemacht. Die Fallzahl und Nachbeobachtungsdauer sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass kein Behandlungseffekt in der kognitiven Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, sodass dies das Potenzial, welches sich für diesen Endpunkt aus der Änderung der Medikation ergibt, nicht infrage stellt.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS nennt eine Übersichtsarbeit, Barthel 2017 [2], in der der Einfluss der Amyloid-Bildgebung auf diagnostische Parameter untersucht wird. Laut AS wurde die Diagnose „im Schnitt bei ca. 30 % der untersuchten 1159 Fälle nach Durchführung einer Amyloid-PET Untersuchung geändert“. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diagnoseänderung reichte gemäß den Angaben des AS in den einzelnen Studien von 9 % bis 72 %. Laut AS führte zudem „die Diagnosestellung mittels Amyloid-PET zu einer signifikanten Änderung im Patientenmanagement, im Schnitt in 64 % der 1068 Fälle [...]“.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Bei der vom AS in Abschnitt IV.1.6 genannten Publikation [2] handelt es sich um eine narrative Übersichtsarbeit, bei der u. a. die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien unklar sind. Die Arbeit liefert für die Bewertung des Potenzials keine relevanten Erkenntnisse über die der herangezogenen RCT [4] hinaus. Die vom AS aufgeführten Ergebnisse zur Diagnoseänderung sowie zur Änderung im Patientenmanagement nach Verwendung der Amyloid-PET sind mit denen aus der RCT vergleichbar.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS weist im Abschnitt IV.1.7 auf die in seiner systematischen Literaturrecherche gefundenen „sieben Kohorten“ und 1 randomisierte Studie hin. Zur Fragestellung 1 erscheine eine Metaanalyse unter anderem aufgrund der Heterogenität der Definition des Endpunkts „Änderung des Therapieplans“ nicht zielführend. Die Ergebnisse der 3 „Autopsie-Kohorten“ ließen sich dagegen auch ohne Metaanalyse gut überblicken.

Die Daten zur Testgüte seien „aufgrund des guten Referenzstandards (Pathologie) relativ belastbar“, wobei allerdings die Studien zu dieser Fragestellung nicht die eigentliche Zielgruppe der diagnostischen Intervention beinhalteten.

Laut AS zeigen die Studien „einen Einfluss der Amyloid-Bildgebung auf die Diagnose und den Behandlungsplan“. Demnach führe ein positiver PET-Befund unter anderem oft zur Initiation einer alzheimerspezifischen medikamentösen Therapie, ein negativer Befund dagegen oft zum Absetzen entsprechender Präparate. Weiter führt der AS aus, dass die Studien aber „weder Auskunft über die tatsächliche Korrektheit der Diagnose noch über messbare Nutzeneffekte der geänderten Strategien“ geben.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 1 RCT vor (Pontecorvo 2017), deren Ergebnisse geeignet sind, das Potenzial für die Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie aufzuzeigen (siehe dazu unter a). Weitere vom AS benannte Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannte Studie hinaus zu treffen (siehe dazu unter b).

a) Bewertung der Studie Pontecorvo 2017

Die Studie Pontecorvo 2017 zeigte, dass bei Patientinnen und Patienten mit kognitiver Verschlechterung unklarer Ursache die Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung dazu führt, dass es nach 3 Monaten zu einer statistisch signifikant häufigeren Anpassung der Medikation kommt, als es ohne diese Information der Fall ist. Dabei ist es plausibel anzunehmen, dass eine zielgerichtetere Medikation sowohl zu besserer kognitiver Leistungsfähigkeit und damit auch zu weniger Krankenhausaufenthalten führen kann (insbesondere bei amyloidpositiven Patientinnen und Patienten) als auch zu weniger Nebenwirkungen und damit ebenfalls zu weniger Krankenhausaufenthalten (insbesondere bei amyloidnegativen Patientinnen und Patienten). Gleichzeitig lassen die Studiendaten bei den weiteren erhobenen direkt patientenrelevanten Endpunkten (Aktivitäten des täglichen Lebens, Stimmung, Angst und gesundheitsbezogene Lebensqualität) keine Nachteile erkennen.

b) Weitere vom AS genannte Studien

Die Studien [5-11] waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter (a) genannte Studie hinaus zu treffen, da sie zur Frage des Einflusses der Amyloid-PET eine geringere Ergebnissicherheit aufwiesen [5-8] beziehungsweise da angesichts der unter (a) genannten Studie eine Bewertung der diagnostischen Güte der Amyloid-PET [9-11] für die Bewertung des Potenzials nicht erforderlich war.

c) Zusammenfassung

Zusammenfassend deuten die eingereichten Daten zum Surrogatendpunkt Änderung der Medikation auf einen Vorteil einer Amyloid-PET-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie in Hinblick auf die Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit und Krankenhausaufenthalte hin, ohne dass zugleich damit verbundene Nachteile in Bezug patientenrelevante Endpunkte erkennbar wären. Insgesamt lässt sich damit auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial einer Amyloid-PET-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie im Vergleich zum bisherigen Vorgehen ableiten.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden: Zum einen ist die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt; zum anderen können Medikationsänderungen derzeit nur als plausibles, nicht aber als valides Surrogat für eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit und eine Vermeidung von Krankenhausaufenthalten angesehen werden; für eine Nutzensaussage zur Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie wären aussagekräftige Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit erforderlich.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie.

Zur Bewertung der Amyloid-PET-Untersuchung wurden primär Ergebnisse aus 1 RCT herangezogen. Die Studie zeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie die zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung im Vergleich zur alleinigen Standarddiagnostik vorteilhaft sein könnte. Denn die PET-Diagnostik führte zu Medikationsänderungen, welche möglicherweise zu besserer kognitiver Leistungsfähigkeit und weniger Krankenhausaufenthalten führen könnten. Zugleich zeigten sich keine erkennbaren Nachteile in Bezug auf die übrigen erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Der AS beschreibt im Abschnitt V.1 den geeigneten Studientyp für die Fragestellung als „2-armig, parallel, randomisiert, multizentrisch, nicht verblindet“. Eine Verblindung sei aufgrund des angestrebten primären Endpunktes nicht praktikabel und nicht erforderlich.

Zielpopulation

Der AS definiert im Abschnitt V.2 als Zielpopulation „Personen mit dem klinischen Syndrom einer leichten Demenz (nach ICD-10-Kriterien) oder einer majoren neurokognitiven Störung/Demenz nach DSM-V-Kriterien, die auch nach einer Leitlinien-gerechten Untersuchung beim Facharzt eine unsichere Diagnose aufweisen“. An dieser Stelle nennt der AS die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien.

Intervention

Der AS nennt die „Amyloid-sensitive Positronen-Emissionstomographie (PET) im Anschluss an eine S3-Leitlinien gerechte Demenzdiagnostik“ als Intervention der Erprobungsstudie (Abschnitt V.3).

Angemessene Vergleichsintervention

Laut AS entspricht die angemessene Vergleichsintervention den „S3-Leitlinien gerechte Demenzdiagnostik (DGN und DGPPN 2016) ohne nachfolgende Amyloid-PET“. „Die S3-Leitlinien Diagnostik beinhaltet eine fachärztliche neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung, eine neuropsychologische Testung [...], eine strukturelle Bildgebung sowie eine basale labormedizinische Untersuchung.“ Die „Amyloid-PET ist darin als „Kann“-Empfehlung aufgeführt“ (Abschnitt V.3).

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Der AS nimmt an, „dass die Amyloid-PET-Untersuchung bei Personen mit einem Demenzsyndrom und zugleich unsicherer Diagnose der Demenzursache in einem klinisch relevanten Prozentsatz [...] zu einer Diagnoseänderung führt, die im Verlauf von 1,5 Jahren anhand von klinisch- und patientenrelevanten Veränderungen der Patientenversorgung erfassbar wird“ (Abschnitt V.4).

Der AS sieht als primären Endpunkt die Dauer „stationärer Krankenhausaufenthalte (in Tagen) aus jeglicher Indikation“, die sich „u. a. auf Grund vermiedener unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ (Abschnitt II.2) verkürzen lasse. Weitere sekundäre Endpunkte wie „kognitive Leistung“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Mortalität“ etc. sind in

Abschnitt V.4 aufgelistet. Alle Endpunkte sollen über eine Nachbeobachtungsdauer von 21 Monaten erfasst werden.

Der AS sieht laut Fallzahlschätzung für die Erprobungsstudie „650 Patienten pro Arm“ vor. Der AS erwartet „durch den Einsatz des Amyloid-PETs einen“ kontinuierlichen „Rückgang auf 13/15“ Tagen „(87 %) des Ausgangswertes und somit eine klinisch relevante Verbesserung“ des Endpunkts „Liegedauer im Krankenhaus“. Es wird mit einer Drop-out Quote von 33 % ab Randomisierung gerechnet, sodass nach 21 Monaten 439 Patientinnen und Patienten pro Arm untersucht werden können (Abschnitt V.4, Abschnitt V.5).

Studiendurchführung und -dauer

Der AS schlägt eine multizentrische Probandenrekrutierung in primärärztlichen Arztpraxen vor. Der AS gibt an, dass in „15 Regionen über 18 Monate über 50.000 Personen [...] gescreent werden können“. Laut AS könnten in jedem Studienzentrum somit „207 Personen pro Jahr“ mittels „S3-Leitlinien Diagnostik untersucht“ werden. „Eingeschlossen würden dann 87 Personen pro Zentrum mit einem Follow-up nach 21 Monaten von 59 Personen pro Zentrum“ (Abschnitt V.5). Weder die geplante Anzahl der Studienzentren noch die geplante Studiendauer werden vom AS genannt. Angesichts der großen Zahl infrage kommender Patientinnen und Patienten erwartet der AS offenbar, dass eine Rekrutierung der geplanten 1300 Patientinnen und Patienten in höchstens 1 Jahr gelingt, sodass sich eine Studiendauer von insgesamt etwa 3 bis 4 Jahren abschätzen lässt.

Studienkosten

Laut AS sind „ohne Kenntnis eventueller behördlicher Auflagen dieser mit Radiotraceren verbundenen Erprobung [...] die Kosten der Studie pro Fall gegenwärtig nicht abschätzbar“.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die beantragte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Den Angaben des AS zum Studientyp, Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention sowie der Studiendurchführung wird weitgehend gefolgt.

Der vom AS vorgeschlagene primäre Endpunkt, die Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen, ist aber nicht optimal. Zum einen ist dieser Endpunkt zwar patientenrelevant, jedoch ist aus Sicht der Betroffenen weniger die Anzahl der Tage im Krankenhaus als vielmehr die Krankenhausaufnahme selbst bedeutsam. Zum anderen sind Entscheidungen über Krankenhausaufnahme und -entlassung leicht durch andere Faktoren als die Erkrankungsschwere beeinflussbar, was auch zu einem höheren Verzerrungspotenzial führen kann. Es wird daher empfohlen, als primären Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festzulegen. Unter SUEs würden auch Todesfälle mitgezählt, die außerhalb einer Krankenhausbehandlung auftreten. Ferner würden nur ungeplante Krankenhausaufenthalte erfasst werden. Die statistische Analyse der SUEs sollte dem mehrfachen Auftreten von SUEs

im zeitlichen Verlauf Rechnung tragen können. Um Verzerrungen in der Erfassung von SUEs zu minimieren, ist eine Sichtung fraglicher Ereignisse durch ein hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindetes Endpunktkomitee sinnvoll. Der vom AS als sekundär vorgeschlagene Endpunkt der kognitiven Leistungsfähigkeit hat für die Aussagekraft der Erprobungsstudie eine zentrale Bedeutung, weil im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung nachzuweisen ist, dass die erwarteten Änderungen der Behandlung (insbesondere das Absetzen von Cholinesterase-Hemmern) zumindest keinen relevanten Schaden nach sich ziehen. Es ist daher anzuraten, die kognitive Leistungsfähigkeit als koprimären Endpunkt festzulegen und hierbei eine Testung mindestens auf Nichtunterlegenheit einzuplanen. Studiengröße und Nachbeobachtungsdauer (siehe unten) erscheinen im Abgleich mit Antidementiva-Studien [18] ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Ferner ist die kognitive Leistungsfähigkeit verblindet zu erheben.

Die weiteren vom AS benannten sekundären Endpunkte sind weitgehend sinnvoll. Zwar weisen Diagnose- und Therapieänderungen keine Patientenrelevanz auf, dennoch sind sie sinnvoll für das Verständnis des Behandlungsablaufs. Auf die Erfassung von Kosten könnte dagegen verzichtet werden.

Eine Studie mit etwa 1000 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der beiden Fragestellungen angemessen. Dies passt zu der vom AS vorgenommenen Fallzahlschätzung ($n = 1300$). Eine konkrete Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen. Für Studien mit großer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Die prinzipielle Machbarkeit einer randomisierten Studie zur untersuchten Fragestellung wird durch die Studie Pontecorvo 2017 [4] gezeigt sowie durch die geplante Studie [16], in der offenbar eine sehr ähnliche Fragestellung untersucht wird. Bei einer jährlichen Zahl von 244 000 neu erkrankten Patienten [19] ist erwartbar, dass eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren ist.

Wesentlich für den Erfolg der Studie wird sein, dass das ärztliche Personal in der medizinischen Behandlung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer den PET-Befunden insoweit vertraut, als dass die weitere Behandlung tatsächlich an den Befunden ausgerichtet wird. Angesichts des multizentrischen Designs sollte daher das Patientenmanagement durch geeignete Empfehlungen möglichst konkret standardisiert werden.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Barthel H, Sabri O. Clinical use and utility of amyloid imaging. *J Nucl Med* 2017; 58(11): 1711-1717.
3. Knellingen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for RCTs of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2017; 94: 69-75.
4. 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.
5. Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E, Van der Flier WM, Lammertsma AA, Verhey FR et al. Diagnostic impact of [¹⁸F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 2.
6. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B et al. Assessment of the incremental diagnostic value of florbetapir F 18 imaging in patients with cognitive impairment: the incremental diagnostic value of amyloid PET with [¹⁸F]-florbetapir (INDIA-FBP) study. *JAMA Neurol* 2016; 73(12): 1417-1424.
7. Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH et al. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27(1): 4-15.
8. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O et al. Added value of ¹⁸F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: a naturalistic study. *Alzheimers Dement* 2018; 14(3): 293-305.
9. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015; 11(8): 964-974.
10. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol* 2015; 72(3): 287-294.
11. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11(8): 669-678.
12. University of Utah. Implications for management of PET amyloid classification technology (IMPACT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2017 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02778971>.

13. University of Utah. Implications for management of PET amyloid classification technology in the imaging dementia (IDEAS) trial (IMPACT2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2017 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781220>.
14. American College of Radiology Imaging Network. Imaging dementia: evidence for amyloid scanning (IDEAS) study (IDEAS); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.12.2017 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02420756>.
15. VU University Medical Center. Amyloid-PET as a diagnostic marker in daily practice [online]. In: Nederlands Trial Register. 15.04.2015 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5026>.
16. University of California, Los Angeles. Molecular cerebral imaging in incipient dementia (MCI-ID) II: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.10.2017 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02317250>.
17. Avid Radiopharmaceuticals. Effectiveness of florbetapir (18F) PET imaging in changing patient management and the relationship between scan status and cognitive decline: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.08.2016 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703702>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [online]. 07.02.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 17). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
19. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie "Demenzen": Langversion [online]. 01.2016 [Zugriff: 27.04.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.