

Gadopiclenol (kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-37

Version: 1.0

Stand: 27.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1817

DOI: 10.60584/A24-37

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Gadopiclenol (kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.04.2024

Interne Projektnummer

A24-37

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-37>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gadopiclenol (kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-37>.

Schlagwörter

Gadopiclenol, Magnetresonanztomografie, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Gadopiclenol, Magnetic Resonance Imaging, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Udo Ehrmann.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Dorothee Ehlert
- Petra Kohlepp
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Claudia Selbach
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Gadopiclenol wird bei Erwachsenen und Kinder ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie (MRT) angewendet, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:

- Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS)
- Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System

Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Gadopiclenol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.20
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.23
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.24

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gadopiclenol	I.6
Tabelle 3: Gadopiclenol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gadopiclenol	I.12
Tabelle 5: Gadopiclenol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Direkte und indirekte Wirkungen diagnostischer Interventionen	I.13
Abbildung 2: Design der Studien PICTURE und PROMISE.....	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Gadopiclenol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie (MRT) zur Gewinnung diagnostischer Informationen angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gadopiclenol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann^b</p>	<p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette herangezogen. Nur in diesen Studien kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen (d. h. indirekt) vermittelte Nutzen oder Schaden des neuen Diagnostikums in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden.

Basierend auf den vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Fragestellung das neue Diagnostikum das alte Diagnostikum ersetzen soll, ohne dass es zu einer Änderung der Behandlungsentscheidung kommt. Das neue Diagnostikum soll also dieselben Patientinnen und Patienten identifizieren bzw. ausschließen wie das alte Diagnostikum und dabei direkte patientenrelevante Vorteile aufweisen, d. h. z. B. weniger belastend sein. In dieser Konstellation können auch RCTs zu allein den direkten patientenrelevanten Effekten in Kombination mit Studien, welche eine Konkordanzfragestellung adressieren, betrachtet werden. Die Voraussetzung für die (ggf. auch alleinige) Betrachtung von Studien zu einer Konkordanzfragestellung ist, dass hinreichend sicher ist, dass das neue Diagnostikum direkte patientenrelevante Vorteile aufweist. Der pU adressiert eine Konkordanzfragestellung nicht explizit.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden keine RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette identifiziert. Der pU identifiziert die Studien PICTURE und PROMISE, stellt diese beiden Studien jedoch in Modul 4 A mit der Begründung „fehlende patientenrelevante Endpunkte“ nur ergänzend dar. Die RCTs PICTURE und PROMISE sind zwar grundsätzlich geeignet Ergebnisse sowohl zu direkten Vorteilen von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol als auch Ergebnisse zur Konkordanz zu liefern, insgesamt sind jedoch die notwendigen Voraussetzungen für die Betrachtung einer Konkordanzfragestellung nicht erfüllt. Der pU berücksichtigt in seinem Dossier die Möglichkeit einer Konkordanzfragestellung nicht und führt entsprechend keine Informationsbeschaffung durch, die geeignet wäre zu gewährleisten, dass vollständig alle Studien zur Beantwortung einer Konkordanzfragestellung identifiziert werden. Ob noch weitere Studien vorliegen, die sich für eine Konkordanzfragestellung eignen, wurde nicht geprüft.

Vom pU ergänzend dargestellte Studien PICTURE und PROMISE

Die Studien PICTURE und PROMISE haben ein fast identisches Design und werden im Folgenden zusammen beschrieben. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs im Cross-over-Design zum Vergleich von Gadopiclenol mit Gadobutrol. In die Studie PICTURE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bekannte Läsion(en)

bzw. einen hochgradigen Verdacht auf Läsion(en) im ZNS mit gestörter Blut-Hirn-Schranke im fokalen Bereich aufwiesen. In die Studie PROMISE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bekannte Anomalie(n) oder Läsion(en) bzw. einen Verdacht auf kontrastverstärkte Anomalie(n) oder Läsion(en) in mindestens einem der folgenden Körperareale aufwiesen: Kopf und Hals, Thorax (inklusive Brust), Abdomen (inklusive Leber, Pankreas und Nieren), Becken (inklusive Uterus, Eierstöcke und Prostata) und muskuloskelettale Regionen (inklusive Extremitäten). Die Einschätzung bezüglich der Läsion(en) erfolgte in beiden Studien jeweils basierend auf den Ergebnissen aus vorangegangenen bildgebenden Verfahren wie Computertomografie oder MRT innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten Mitglied einer nationalen Krankenkasse sein und eine kontrastverstärkte MRT für die entsprechende Körperregion musste aus klinischen Gründen geplant sein.

In die Studien PICTURE und PROMISE wurden 256 bzw. 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 jeweils 2 alternierenden Behandlungsarmen zugeteilt. Entweder erhielten sie als 1. Kontrastmittel Gadopiclenol und für die darauffolgende MRT Gadobutrol, oder die Behandlungsabfolge wurde umgekehrt durchgeführt. Im Abstand von einem Tag wurde ein sogenanntes Safety-Follow-up durchgeführt, um kurzfristige unerwünschte Ereignisse (UEs) zu erfassen. Die 2. MRT-Visite erfolgte in einem Abstand von 2 bis 14 Tagen zur 1. MRT-Visite.

Primärer Endpunkt der Studien war jeweils die Visualisierung der Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Nebenwirkungen erfasst. Darüber hinaus wurde als sekundärer Endpunkt der Einfluss der kontrastverstärkten MRT gegenüber der nativen MRT auf den Behandlungsplan (Operation, Biopsie, Chemotherapie, Bestrahlung, andere Behandlung) der Patientinnen und Patienten untersucht.

Erfassung von Nebenwirkungen in den Studien PICTURE und PROMISE

Für Gadopiclenol wie für alle anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sind verschiedene spezifische Nebenwirkungen wie unerwünschte Reaktionen vom Soforttyp, nephrogene systemische Fibrose und Gadoliniumablagerungen im ZNS und anderen Körperregionen beschrieben. Aufgrund des Studiendesigns der Studien PICTURE und PROMISE können nur kurzfristige UEs erfasst werden. Langfristige UEs, die gegebenenfalls erst Monate oder Jahre nach der Applikation bzw. nach mehrmaliger Kontrastmittelgabe auftreten, werden durch die kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 14 Tagen nicht erfasst. Unabhängig davon ist aufgrund des Cross-over-Designs eine Zuordnung von UEs zur Intervention oder Vergleichstherapie nach der 2. Kontrastmittelgabe nicht eindeutig möglich.

Studien sind nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden

Gadopiclenol wird als zugelassenes Arzneimittel als Diagnostikum eingesetzt. Grundsätzlich muss man bei der Nutzenbewertung von Diagnostika zwischen direkten, durch die diagnostische Intervention selbst verursachten, und indirekten, d. h. durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelten, Wirkungen diagnostischer Interventionen auf patientenrelevante Endpunkte unterscheiden. Nur in Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelte Nutzen bzw. Schaden in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Die Studien PICTURE und PROMISE sind jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht dazu geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette mit Gadopiclenol im Vergleich zu der diagnostisch-therapeutischen Kette mit Gadobutrol abzubilden.

Voraussetzung für Konkordanzfragestellung ebenfalls nicht gegeben

Unter Berücksichtigung der Angaben des pU, der Zulassung von Gadopiclenol und der Leitlinien zur Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zur MRT ist davon auszugehen, dass Gadopiclenol als neues Kontrastmittel die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen etablierten Kontrastmittel lediglich ersetzen soll, ohne dass Gadopiclenol als neues Diagnostikum zusätzliche bzw. andere Patientinnen und Patienten identifiziert oder ausschließt. Wenn sich die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der Anwendung von Gadopiclenol ergeben, nicht relevant von denen des etablierten Kontrastmittels unterscheiden (Konkordanz), und es zudem gezeigt bzw. hinreichend sicher wäre, dass Gadopiclenol direkte patientenrelevante Vorteile gegenüber dem etablierten Kontrastmittel aufwiese, wäre es nicht notwendig die gesamte diagnostisch-therapeutischen Kette zu untersuchen. Bei Erfüllung dieser Voraussetzung könnten die Studien PICTURE und PROMISE grundsätzlich geeignet sein eine Konkordanzfragestellung zu beantworten.

Direkte Vorteile von Gadopiclenol unklar

Auf Grundlage der vorliegenden Daten sind die direkten Vorteile von Gadopiclenol unklar. Zum einen zeigt sich in den Studien PICTURE und PROMISE kein Vorteil von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol bei den kurzfristigen UEs. Zum anderen sind Aussagen zu den langfristigen UEs, die direkt Gadopiclenol oder Gadobutrol zugeordnet werden können, aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Das gadoliniumspezifische UE nephrogene systemische Fibrose tritt zudem sehr selten und gegebenenfalls erst Jahre nach der Applikation auf. Darüber hinaus sind die klinische Bedeutung bzw. die direkten patientenrelevanten Auswirkungen sowie das Ausmaß von Gadoliniumablagerungen im Körper unklar. Grundsätzlich weisen Gadopiclenol wie auch die makrozyklischen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohnehin ein niedriges Risiko bezüglich dieser Ablagerungen sowie der nephrogenen systemischen Fibrose auf und werden überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Argumentation des pU, dass der Nutzen allein anhand der

geringeren Dosis von Gadopiclenol abgeleitet werden kann, ist daher nicht hinreichend sicher. Zusammenfassend wurde in den vorliegenden Daten der direkte patientenrelevante Vorteil von Gadopiclenol (weniger UEs) nicht gezeigt. Damit ist die Voraussetzung nicht gegeben, dass Daten zur Konkordanz der beiden Kontrastmittel (Gadopiclenol vs. Gadobutrol) herangezogen werden können. Wäre der direkte patientenrelevante Vorteil belegt, könnte die hinreichende Übereinstimmung der beiden Diagnostika in einer Konkordanzstudie gezeigt werden und wäre zur Beantwortung der Fragestellung ausreichend. Unabhängig von der nicht gegebenen Voraussetzung bereitet der pU die Daten zur Beantwortung der Konkordanzfragestellung nicht ausreichend auf. Die vom pU vorgelegten Daten zur „Nicht-Unterlegenheit der diagnostischen Performance“ (Bezeichnung des pU) sind nicht geeignet, die Konkordanzfragestellung zu beantworten.

Zusammenfassung

Die vom pU ergänzend dargestellten Studien PICTURE und PROMISE sind aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden und damit Aussagen zum Nutzen oder Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte zu ermöglichen. Die direkten patientenrelevanten Vorteile von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol sowie die Konkordanz hinsichtlich einer sich an die Diagnostik anschließenden Therapieentscheidung wurde nicht gezeigt. Zusammenfassend liegen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Gadopiclenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Gadopiclenol.

Tabelle 3: Gadopiclenol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS ▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann^b</p>	<p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren. Bei Gadopiclenol handelt sich um ein Diagnostikum, das für die kontrastverstärkte MRT angewendet wird, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS sowie Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gadopiclenol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann^b</p>	<p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette herangezogen. Nur in diesen Studien kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen (d. h. indirekt) vermittelte Nutzen oder Schaden des neuen Diagnostikums in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (siehe Abbildung 1).

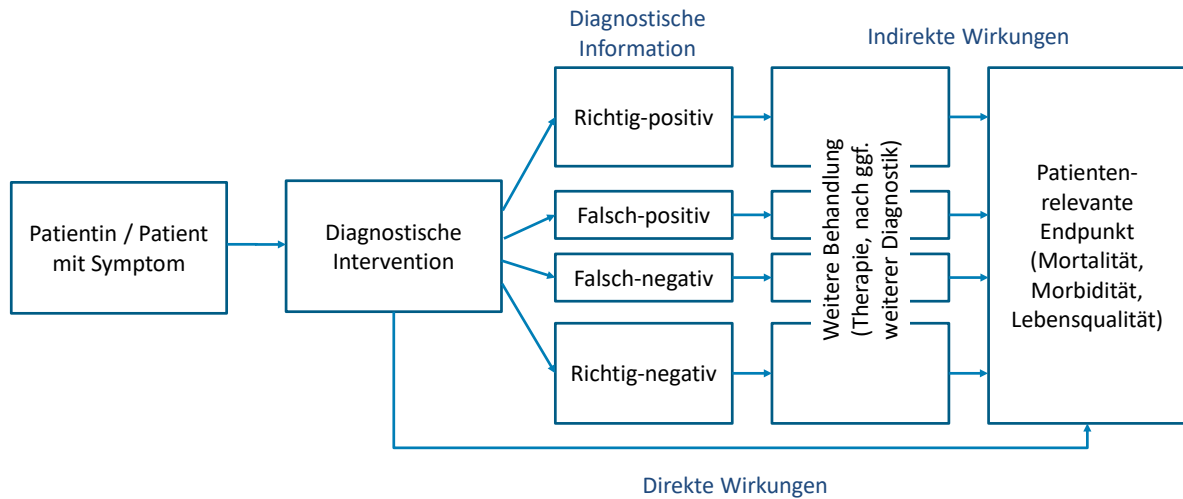


Abbildung 1: Direkte und indirekte Wirkungen diagnostischer Interventionen

Basierend auf den vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Fragestellung das neue Diagnostikum das alte Diagnostikum ersetzen soll, ohne dass es zu einer Änderung der Behandlungsentscheidung kommt. Das neue Diagnostikum soll also dieselben Patientinnen und Patienten identifizieren bzw. ausschließen wie das alte Diagnostikum und dabei andere direkte patientenrelevante Vorteile aufweisen, d. h. z. B. weniger belastend sein. In dieser Konstellation können auch RCTs zu allein den direkten patientenrelevanten Effekten in Kombination mit Studien, welche eine Konkordanzfragestellung adressieren, betrachtet werden (siehe dazu Kapitel 13). Die Voraussetzung für die (ggf. auch alleinige) Betrachtung von Studien zu einer Konkordanzfragestellung ist, dass hinreichend sicher ist, dass das neue Diagnostikum direkte patientenrelevante Vorteile aufweist [2]. Der pU adressiert eine Konkordanzfragestellung nicht explizit.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Gadopiclenol (Stand zum 02.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Gadopiclenol (letzte Suche am 02.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Gadopiclenol (letzte Suche am 02.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Gadopiclenol (letzte Suche am 05.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Gadopiclenol (letzte Suche am 24.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch diese Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden keine RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette identifiziert. Der pU identifiziert die RCTs PICTURE [3] und PROMISE [4], stellt diese beiden Studien jedoch in Modul 4 A mit der Begründung „fehlende patientenrelevante Endpunkte“ nur ergänzend dar. Die RCTs PICTURE und PROMISE sind zwar grundsätzlich geeignet Ergebnisse sowohl zu direkten Vorteilen von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol als auch Ergebnisse zur Konkordanz zu liefern, insgesamt sind jedoch die notwendigen Voraussetzungen für die Betrachtung einer Konkordanzfragestellung nicht erfüllt. Die Studien werden im Folgenden beschrieben und ihre Nichteignung für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung begründet. Der pU berücksichtigt in seinem Dossier die Möglichkeit einer Konkordanzfragestellung nicht und führt entsprechend keine Informationsbeschaffung durch, die geeignet wäre zu gewährleisten, dass vollständig alle Studien zur Beantwortung einer Konkordanzfragestellung identifiziert werden. Ob noch weitere Studien vorliegen, die sich für eine Konkordanzfragestellung eignen, wurde nicht geprüft.

Vom pU ergänzend dargestellte Studien PICTURE und PROMISE

Die Studien PICTURE und PROMISE haben ein fast identisches Design und werden im Folgenden zusammen beschrieben. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs im Cross-over-Design zum Vergleich von Gadopiclenol mit Gadobutrol. Die Studien wurden in den Jahren 2019 bis 2020 durchgeführt und sind abgeschlossen. In die Studie PICTURE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bekannte Läsion(en) bzw. einen hochgradigen Verdacht auf Läsion(en) im ZNS mit gestörter Blut-Hirn-Schranke im fokalen Bereich aufwiesen. In die Studie PROMISE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten

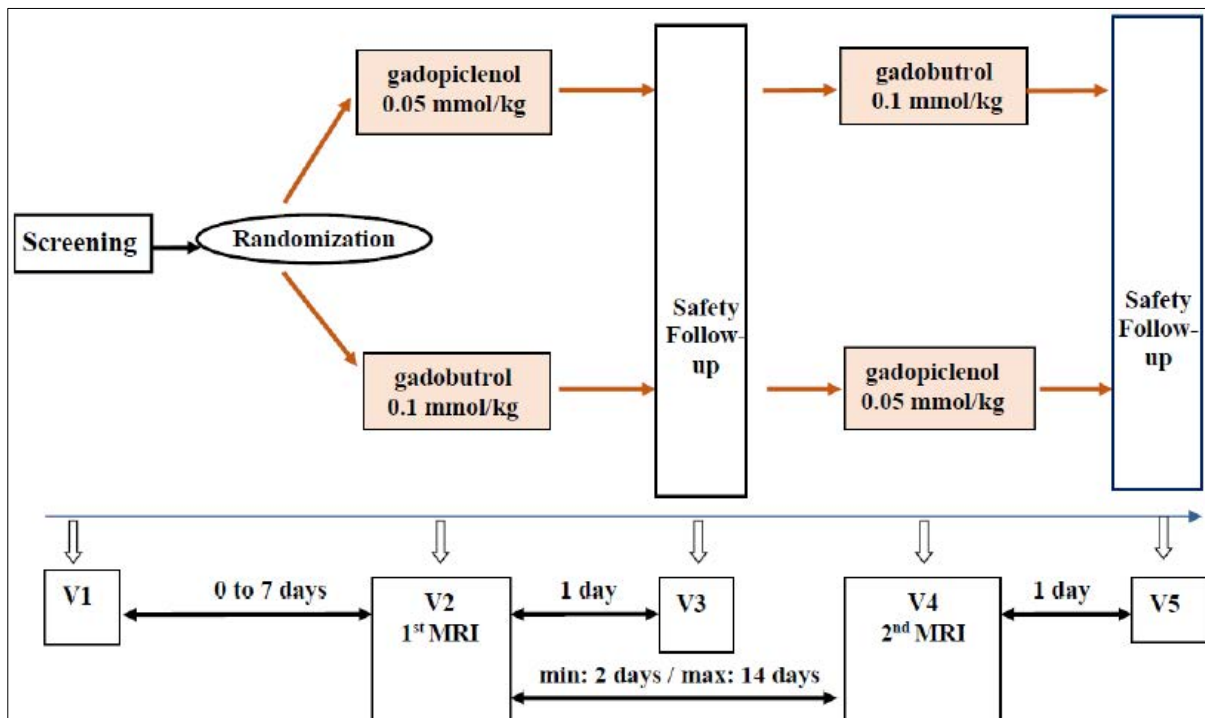
eingeschlossen, die bekannte Anomalie(n) oder Läsion(en) bzw. einen Verdacht auf kontrastverstärkte Anomalie(n) oder Läsion(en) in mindestens einem der folgenden Körperareale aufwiesen: Kopf und Hals, Thorax (inklusive Brust), Abdomen (inklusive Leber, Pankreas und Nieren), Becken (inklusive Uterus, Eierstöcke und Prostata) und muskuloskelettale Regionen (inklusive Extremitäten). Die Einschätzung bezüglich der Läsion(en) erfolgte in beiden Studien jeweils basierend auf den Ergebnissen aus vorangegangenen bildgebenden Verfahren wie Computertomografie oder MRT innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten Mitglied einer nationalen Krankenkasse sein und eine kontrastverstärkte MRT für die entsprechende Körperregion musste aus klinischen Gründen geplant sein. Darüber hinaus sollten sie bereit sein, mit einem Abstand von maximal 14 Tagen eine weitere kontrastverstärkte MRT durchzuführen. Von beiden Studien ausgeschlossen waren jeweils Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association oder mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz. Darüber hinaus waren von der Studie PICTURE Patientinnen und Patienten mit extrakraniellen und / oder extraduralen Läsionen sowie Patientinnen und Patienten, deren Läsion(en) auf einen akuten Schub einer multiplen Sklerose zurückzuführen waren, ausgeschlossen. Von der Studie PROMISE waren Patientinnen und Patienten mit bekannten bzw. Verdacht auf Läsion(en) und geplanter kontrastverstärkter MRT des ZNS, des Herzens oder zur MRT-Angiografie ausgeschlossen.

In die Studien PICTURE und PROMISE wurden 256 bzw. 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 jeweils 2 alternierenden Behandlungsarmen zugeteilt. Entweder erhielten sie als 1. Kontrastmittel Gadopiclenol und für die darauffolgende MRT Gadobutrol, oder die Behandlungsabfolge wurde umgekehrt durchgeführt (siehe Abbildung 2). Zu jeder MRT-Visite wurde zunächst eine native MRT (ohne Kontrastmittel) und nach der Kontrastmittelgabe eine kontrastverstärkte MRT durchgeführt. Im Abstand von einem Tag wurde ein sogenanntes Safety-Follow-up durchgeführt, um kurzfristige unerwünschte Ereignisse (UEs) zu erfassen. Die 2. MRT-Visite erfolgte in einem Abstand von 2 bis 14 Tagen zur 1. MRT-Visite.

Die Gabe von Gadopiclenol und Gadobutrol erfolgte jeweils gemäß Fachinformation [5,6]. Gadopiclenol wurde in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg Körpergewicht und Gadobutrol mit jeweils 0,1 mmol/kg Körpergewicht appliziert. Die Gabe erfolgte zu der entsprechenden MRT-Visite jeweils in einer Einmalgabe als intravenöse Bolusinjektion.

Primärer Endpunkt der Studien war jeweils die Visualisierung der Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Nebenwirkungen erfasst. Darüber hinaus wurde als sekundärer Endpunkt der Einfluss der kontrastverstärkten

MRT gegenüber der nativen MRT auf den Behandlungsplan (Operation, Biopsie, Chemotherapie, Bestrahlung, andere Behandlung) der Patientinnen und Patienten untersucht.



MRI: Magnetresonanztomografie; V: Visite

Abbildung 2: Design der Studien PICTURE und PROMISE [7]

Vorgehen des pU

Der pU stellt die Studien mit der Begründung „fehlende patientenrelevante Endpunkte“ nur ergänzend dar, leitet jedoch aufgrund der geringeren Dosierung von Gadopiclenol einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Gadopiclenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dazu verweist er auf die bessere Langzeitverträglichkeit hinsichtlich der spezifischen Nebenwirkung nephrogene systemische Fibrose und weiteren unerwünschten klinischen Auswirkungen der Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium im Körper. Der pU verweist in seiner Argumentation zudem auf die nicht unterlegene diagnostische Performance anhand der Endpunkte zur radiografischen Bildgebung im Vergleich zu Gadobutrol.

Erfassung von Nebenwirkungen in den Studien PICTURE und PROMISE

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in den Studien PICTURE und PROMISE im Rahmen des Safety-Follow-up erfasst. UEs, die während und nach der 1. Kontrastmittelgabe jedoch vor der 2. Behandlungsperiode auftraten, wurden dabei der 1. Kontrastmittelgabe zugeordnet. UEs, die während und nach der 2. Kontrastmittelgabe auftraten, wurden der 2. Behandlungsperiode zugeordnet. Die Nachbeobachtungszeit für UEs betrug daher nach der

1. Behandlungsperiode maximal 14 Tage (siehe Abbildung 2) und nach der
2. Behandlungsperiode 1 Tag.

Für Gadopiclenol wie für alle anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sind verschiedene spezifische Nebenwirkungen wie unerwünschte Reaktionen vom Soforttyp, nephrogene systemische Fibrose und Gadoliniumablagerungen im ZNS und anderen Körperregionen beschrieben [8,9].

- Unerwünschte Reaktionen vom Soforttyp werden in anaphylaktoide (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Ödeme, Bronchospasmus, hypotensiver Schock) und physiologische Reaktionen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Arrhythmien, zerebraler Krampfanfall) unterschieden und treten in der Regel innerhalb kurzer Zeit nach der Kontrastmittelgabe auf. In seltenen bzw. sehr seltenen Fällen treten auch schwere Reaktionen wie hypotensiver Schock, Atemstillstand, Herzstillstand oder zerebraler Krampfanfall auf.
- Die nephrogene systemische Fibrose ist eine Systemerkrankung, die durch fibrotische Haut- und Organveränderungen charakterisiert ist und bisher nur bei Patientinnen und Patienten mit chronischer schwerer Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen beschrieben wurde. Ein möglicher Zusammenhang mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wurde 2006 hergestellt und führten zu Warnhinweisen durch die Zulassungsbehörden [10]. Die Erkrankung tritt Monate bis Jahre nach Kontrastmittelapplikation auf und wurde insbesondere für gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit linearer Struktur beschrieben. Da aus makrozyklischen Kontrastmitteln wie Gadopiclenol, Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol Gadolinium nur sehr schwer aus dem Chelatkomplex dissoziieren kann, weisen diese ein niedriges Risiko für die Entstehung einer nephrogene systemische Fibrose auf [9,10].
- Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Körperarealen sind erkennbar als Regionen erhöhter Signalintensität bei kontrastmittel-nativen bildgebenden Verfahren. Ein Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wurde zuerst 2014 berichtet und führten ebenfalls zu Warnhinweisen und Zulassungsbeschränkungen durch die Zulassungsbehörden [11]. Das Risiko für Gadoliniumablagerungen ist abhängig von der Dosis und der Anzahl der Applikationen. Makrozyklische Kontrastmittel werden auch hier der niedrigen Risikoklasse zugeordnet. Bisher wurde keine neurologischen oder klinischen Symptome beschrieben, die klinische Relevanz der Gadoliniumablagerungen ist daher aktuell noch unklar [8,9].

Aufgrund des Studiendesigns der Studien PICTURE und PROMISE können nur kurzfristige UEs erfasst werden. Langfristige UEs, die gegebenenfalls erst Monate oder Jahre nach der Applikation bzw. nach mehrmaliger Kontrastmittelgabe auftreten, werden durch die kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 14 Tagen nicht erfasst. Unabhängig davon ist aufgrund

des Cross-over-Designs eine Zuordnung von UEs zur Intervention oder Vergleichstherapie nach der 2. Kontrastmittelgabe nicht eindeutig möglich.

Studien sind nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden

Gadopiclenol wird als zugelassenes Arzneimittel als Diagnostikum eingesetzt. Grundsätzlich muss man bei der Nutzenbewertung von Diagnostika zwischen direkten, durch die diagnostische Intervention selbst verursachten, und indirekten d. h. durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelten, Wirkungen diagnostischer Interventionen auf patientenrelevante Endpunkte unterscheiden. Nur in Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelte Nutzen bzw. Schaden in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Die Studien PICTURE und PROMISE sind jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht dazu geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette mit Gadopiclenol im Vergleich zu der diagnostisch-therapeutischen Kette mit Gadobutrol abzubilden.

Voraussetzung für Konkordanzfragestellung ebenfalls nicht gegeben

Unter Berücksichtigung der Angaben des pU, der Zulassung von Gadopiclenol [5] und der Leitlinien zur Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zur MRT [9] ist davon auszugehen, dass Gadopiclenol als neues Kontrastmittel die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen etablierten Kontrastmittel lediglich ersetzen soll, ohne dass Gadopiclenol als neues Diagnostikum zusätzliche bzw. andere Patientinnen und Patienten identifiziert oder ausschließt.

Wenn sich die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der Anwendung von Gadopiclenol ergeben, nicht relevant von denen des etablierten Kontrastmittels unterscheiden (Konkordanz), und es zudem gezeigt bzw. hinreichend sicher wäre, dass Gadopiclenol direkte patientenrelevante Vorteile gegenüber dem etablierten Kontrastmittel aufwiese, wäre es nicht notwendig die gesamte diagnostisch-therapeutischen Kette zu untersuchen. Bei Erfüllung dieser Voraussetzung könnten die Studien PICTURE und PROMISE grundsätzlich geeignet sein eine Konkordanzfragestellung zu beantworten.

Direkte Vorteile von Gadopiclenol unklar

Auf Grundlage der vorliegenden Daten sind die direkten Vorteile von Gadopiclenol unklar. Zum einen zeigt sich in den Studien PICTURE und PROMISE kein Vorteil von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol bei den kurzfristigen UEs. Zum anderen sind Aussagen zu den langfristigen UEs, die direkt Gadopiclenol oder Gadobutrol zugeordnet werden können, aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Das gadoliniumspezifische UE nephrogene systemische Fibrose tritt zudem sehr selten und gegebenenfalls erst Jahre nach der Applikation auf. Darüber hinaus sind die klinische Bedeutung bzw. die direkten

patientenrelevanten Auswirkungen sowie das Ausmaß von Gadoliniumablagerungen im Körper unklar. Grundsätzlich weisen Gadopiclenol wie auch die makrozyklischen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohnehin ein niedriges Risiko bezüglich dieser Ablagerungen sowie der nephrogenen systemischen Fibrose auf und werden überwiegend unverändert ausgeschieden [8]. Die Argumentation des pU, dass der Nutzen allein anhand der geringeren Dosis von Gadopiclenol abgeleitet werden kann, ist daher nicht hinreichend sicher.

Zusammenfassend wurde in den vorliegenden Daten der direkte patientenrelevante Vorteil von Gadopiclenol (weniger UEs) nicht gezeigt. Damit ist die Voraussetzung nicht gegeben, dass Daten zur Konkordanz der beiden Kontrastmittel (Gadopiclenol vs. Gadobutrol) herangezogen werden können. Wäre der direkte patientenrelevante Vorteil belegt, könnte die hinreichende Übereinstimmung der beiden Diagnostika in einer Konkordanzstudie gezeigt werden und wäre zur Beantwortung der Fragestellung ausreichend.

Unabhängig von der nicht gegebenen Voraussetzung bereitet der pU die Daten zur Beantwortung der Konkordanzfragestellung nicht ausreichend auf. Die vom pU vorgelegten Daten zur „Nicht-Unterlegenheit der diagnostischen Performance“ (Bezeichnung des pU) sind nicht geeignet, die Konkordanzfragestellung zu beantworten. Es wäre zum einen notwendig, dass der pU darlegt, warum die Übereinstimmungswerte, welche zwischen dem alten und neuen Diagnostikum erreicht werden, ausreichend sind, um eine Konkordanz der beiden Diagnostika zu zeigen. Zum anderen sollte beschrieben werden, welche Zielgröße in der Praxis verwendet wird, um die Indikation für eine bestimmte Therapie zu stellen. Diese Zielgröße sollte ausschlaggebend für die Bewertung der Konkordanz sein bzw. es sollte die Konkordanz hinsichtlich der therapeutischen Konsequenz betrachtet werden, die sich aus einer Gadopiclenol-verstärkten MRT auf den Behandlungsplan der Patientin oder des Patienten ergibt im Vergleich mit zur kontrastverstärkten MRT mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daten zu therapeutischen Konsequenzen wurden in den Studien PICTURE und PROMISE erhoben, jedoch nicht entsprechend einer Konkordanzfragestellung aufbereitet.

Zusammenfassung

Die vom pU ergänzend dargestellten Studien PICTURE und PROMISE sind aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden und damit Aussagen zum Nutzen oder Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte zu ermöglichen. Die direkten patientenrelevanten Vorteile von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol sowie die Konkordanz hinsichtlich einer sich an die Diagnostik anschließenden Therapieentscheidung wurde nicht gezeigt. Zusammenfassend liegen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine geeigneten Daten vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte MRT zur Gewinnung diagnostischer Informationen angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in verschiedenen Arealen (Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS sowie Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System) besser erkennbar und sichtbar zu machen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Gadopiclenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Gadoplicenol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Gadoplicenol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS ▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann^b</p>	<p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der aufgrund der geringeren Dosierung von Gadoplicenol einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Gadoplicenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
3. Loevner LA, Kolumban B, Hutóczki G et al. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. Invest Radiol 2023; 58(5): 307-313. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000944>.
4. Kuhl C, Csósz T, Piskorski W et al. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopiclenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. Radiology 2023; 308(1): e222612. <https://doi.org/10.1148/radiol.222612>.
5. Guerbet. Elucirem 0,5 mmol/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Bayer Vital. Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Guerbet. Gadopiclenol (Elucirem); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1069/#dossier>].
8. Bauerle T, Saake M, Uder M. Gadolinium-based contrast agents: What we learned from acute adverse events, nephrogenic systemic fibrosis and brain retention. Rofo 2021; 193(9): 1010-1018. <https://doi.org/10.1055/a-1328-3177>.
9. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Leitlinien für Kontrastmittel 10.0 [online]. 2018 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-V0-Deutsch.pdf>.
10. European Medicines Agency. Gadolinium-containing contrast agents - referral [online]. 2010 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents-0>.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln: Aktualisierte Empfehlung zur Anwendung [online]. 2018 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.html>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
gadopiclenol OR P-03277 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
gadopiclenol* OR P-03277 OR (P 03277) OR P03277

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für Gadopiclenol. Es besteht nur ein zugelassenes Anwendungsgebiet.

Dieses Arzneimittel darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal mit technischer Erfahrung in der Durchführung kontrastverstärkter MRTs mit Gadolinium angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrads ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gadopiclenol sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann. Falls die Anwendung von Gadopiclenol notwendig ist, sollte die Dosis $0,1 \text{ ml/kg KG}$ (entspricht $0,05 \text{ mmol/kg KG}$) nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Gadopiclenol nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung als notwendig erachtet. Vorsicht ist geboten, insbesondere in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation.

Kinder (ab 2 Jahren) und Jugendliche

Die empfohlene und maximale Dosis von Elucirem beträgt $0,1 \text{ ml/kg KG}$ (entspricht $0,05 \text{ mmol/kg KG}$) für alle Indikationen. Während einer Aufnahme sollte nicht mehr als

eine Dosis angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elucirem bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die für MRT-Untersuchungen üblichen Sicherheitsvorkehrungen sind zu ergreifen, wie z. B. der Ausschluss von Patienten mit Herzschrittmachern, ferromagnetischen Gefäßclips, Infusionspumpen, Nervenstimulatoren, Cochlearimplantaten oder bei Verdacht auf metallische Fremdkörper im Körper, insbesondere im Auge.

MRT-Bilder, die mit diesem Arzneimittel angefertigt wurden, sollten nur von medizinischem Fachpersonal analysiert und interpretiert werden, das in der Auswertung von mit Gadolinium verstärkten MRT-Bildern geschult ist.

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten zur Leistung von Gadopiclenol für ZNS-Bildgebung bei Patienten mit entzündlichen, infektiösen, Autoimmun- oder demyelinisierenden Erkrankungen (wie Multiple Sklerose), Patienten mit akutem oder chronischem Infarkt oder Patienten mit intramedullären Läsionen der Wirbelsäule vor.

Es gibt auch keine oder nur begrenzte klinische Daten zur Leistung von Gadopiclenol für die Körperbildgebung bei Patienten mit entzündlichen, infektiösen und Autoimmunerkrankungen, einschließlich akuter/chronischer Pankreatitis, entzündlicher Darmerkrankungen, entzündlicher Erkrankungen des Kopf- und Halsbereichs und Endometriose.

Möglichkeit der Überempfindlichkeit oder anaphylaktischer Reaktionen

- Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen (auch lebensbedrohliche) auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können entweder allergisch (schwerwiegende Formen werden als anaphylaktische Reaktionen bezeichnet) oder nicht allergisch sein. Sie können entweder sofort nach der Injektion (innerhalb von 60 Minuten) oder verzögert (bis zu 7 Tage später) auftreten. Anaphylaktische Reaktionen treten sofort auf und können tödlich sein. Sie sind dosisunabhängig, können gleich nach der ersten Gabe des Arzneimittels auftreten und sind häufig unvorhersehbar.

- Während der Untersuchung ist die Überwachung durch einen Arzt erforderlich. Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Kontrastmittelgabe sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Deshalb

sollte während der ganzen Untersuchung ein venöser Zugang bestehen. Um im Notfall unverzüglich Gegenmaßnahmen treffen zu können, sollten entsprechende Arzneimittel (z. B. Epinephrin und Antihistaminika), ein Trachealtubus und ein Beatmungsgerät bereitgehalten werden.

- Das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion kann bei Patienten höher sein, bei denen früher schon einmal eine Reaktion auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel aufgetreten ist oder die an Asthma bronchiale oder einer Allergie leiden.

Nierenfunktionsstörung und nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadopiclenol bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit Gadopiclenol eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Elucirem kann nützlich sein, um Elucirem aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Ältere Menschen

Da die renale Clearance von Gadopiclenol bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Krampfanfälle

Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist bei Patienten mit gesenkter Schwelle für Anfälle besondere Vorsicht geboten. Alle Geräte und Arzneimittel, die notwendig sind, um während der MRT-Untersuchung auftretenden Krämpfen entgegenzuwirken, müssen im Voraus bereitgelegt werden.

Paravasation

Während der Anwendung ist Vorsicht geboten, um Paravasation zu vermeiden. Im Falle einer Paravasation muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Im Falle lokaler Reaktionen sollte eine Bewertung und Behandlung nach Bedarf erfolgen.

Herz-Kreislauf-Erkrankung

Bei Patienten mit schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankung sollte Gadopiclenol nur nach sorgfältiger Nutzen- Risiko-Abwägung angewendet werden, da bisher keine Daten vorliegen.

Dauer der Haltbarkeit

Für Durchstechflaschen:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei bis zu 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Öffnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl und OPS-Codes der stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen	II.8
Tabelle 2: Anzahl und EBM-Ziffern der abgerechneten ambulanten MRT-Untersuchungen nach EBM für das Jahr 2021	II.9
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Untersuchung	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
BHS	Blut-Hirn-Schranke
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
MRT	Magnetresonanztomografie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	zentrales Nervensystem

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Gadopiclenol bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie (MRT) angewendet, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:

- Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS)
- Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) als abrechenbare Leistung enthalten ist.

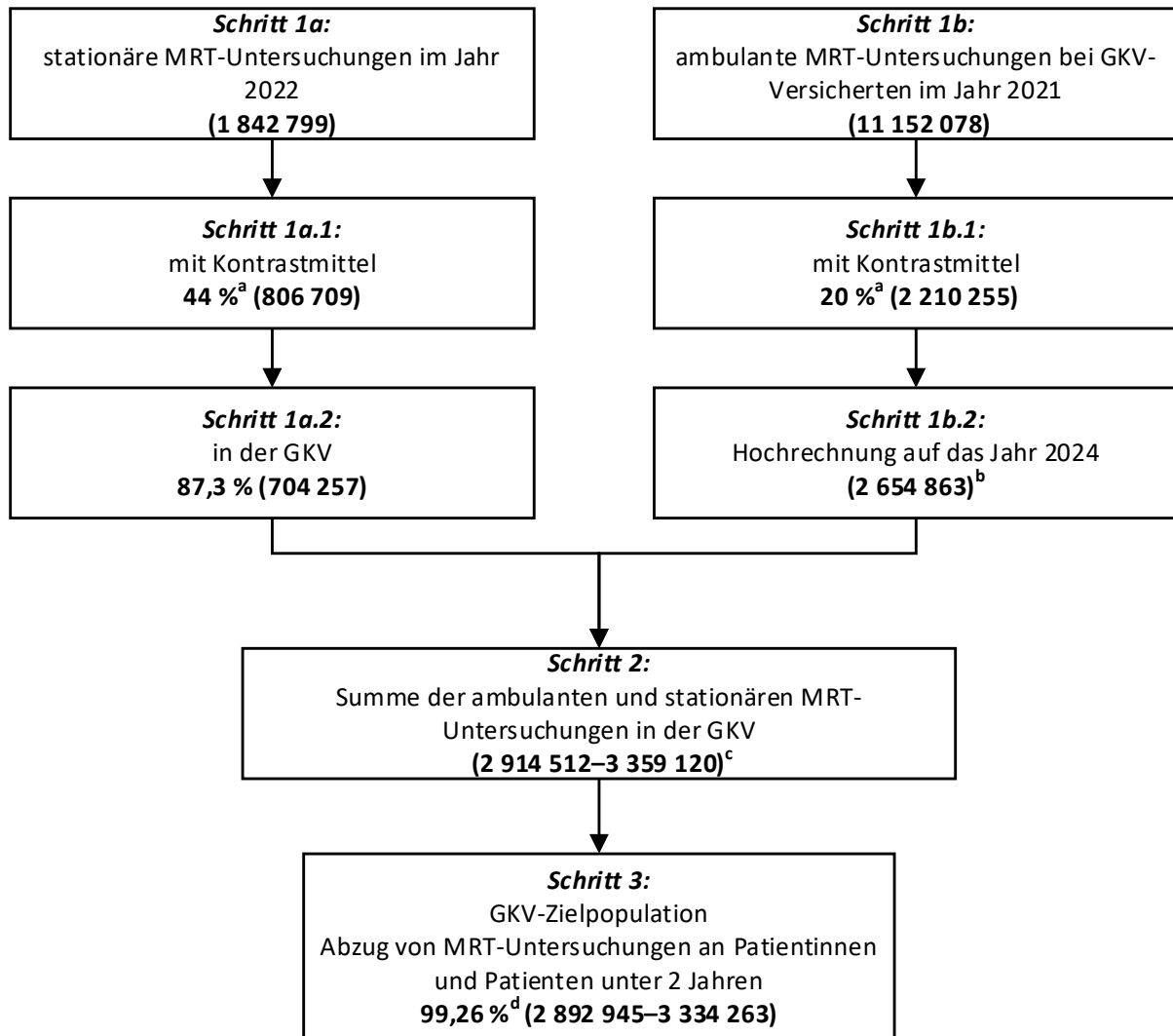
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU können gadoliniumhaltige Kontrastmittel teils langfristige Nebenwirkungen erzeugen, weswegen Kontrastmittel mit niedriger Dosierung und entsprechendem niedrigerem Risiko vorzuziehen sind. Er gibt an, dass ein ungedeckter, relevanter medizinischer Bedarf für neue diagnostische Kontrastmittel besteht, die diagnostische Verbesserungen bieten und gleichzeitig die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gewährleisten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU bestimmt anstatt der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation die Anzahl der durchgeführten MRT-Untersuchungen pro Jahr. Die Gabe ist abhängig von der Anzahl der Untersuchungen. Die Herleitung geschieht über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der durchgeführten MRT-Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU, gerundet

b. Die Hochrechnung erfolgte unter Verwendung einer jährlichen Steigerungsrate von 6,3 %.

c. Untere Grenze: Summe aus den Schritten 1a.2 und 1b.1; obere Grenze: Summe aus den Schritten 1a.2 und 1b.2

d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (100 % bis 0,74 %)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: stationäre MRT-Untersuchungen im Jahr 2022

Den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Auswertungen zu Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) auf Basis der DRG-Statistik [2] entnimmt der pU eine Anzahl von insgesamt 1 842 799 stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen für das Jahr 2022.

Schritt 1a.1: Stationäre MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel

Der pU wertet auf Grundlage der gleichen Quelle [2] alle OPS-Codes, welche nicht explizit als „nativ“ betitelt werden, als Untersuchung mit einem Kontrastmittel. Er berücksichtigt dabei folgende Prozeduren mittels entsprechendem OPS-Schlüssel:

Tabelle 1: Anzahl und OPS-Codes der stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen

OPS-Code	Bezeichnungen der Operationen und Prozeduren	Anzahl
3-820	MRT des Schädels mit Kontrastmittel	322 955
3-821	MRT des Halses mit Kontrastmittel	32 410
3-822	MRT des Thorax mit Kontrastmittel	6282
3-823	MRT des Wirbels / Rückenmarks mit Kontrastmittel	88 264
3-824	MRT des Herzens mit Kontrastmittel	55 123
3-825	MRT des Abdomens mit Kontrastmittel	94 226
3-826	MRT des Muskel-Skelett-System mit Kontrastmittel	27 724
3-827	MRT der Mamma mit Kontrastmittel	5098
3-828	MRT der peripheren Gefäße mit Kontrastmittel	35 600
3-82A	MRT des Beckens mit Kontrastmittel	44 597
3-82B	MRT des Feten mit Kontrastmittel	5
3-82X	Andere MRT mit Kontrastmittel	11 917
3-840	Magnetresonanz-Ventrikulographie	3475
3-841	Magnetresonanz-Myelographie	13 182
3-842	Magnetresonanz-Sialographie	8
3-843	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie	29 729
3-844	Magnetresonanz-Arthrographie	273
3-845	Magnetresonanz-Elastographie	351
3-846	MRT der Leber (Eisengehalt)	483
3-84X	andere Magnetresonanz-Spezialverfahren	35 007
Summe		806 709
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

So erhält der pU eine Anzahl von insgesamt 806 709 stationären MRT-Untersuchungen mit Kontrastmitteln für das Jahr 2022.

Schritt 1a.2: in der GKV

Auf Basis der Bevölkerungszahl Deutschlands zum Stichtag 31.12.2022 (84 358 845), die der pU der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 entnimmt, und der Zahl der GKV-Versicherten (73 630 000) im Jahr 2023 gemäß den Angaben des Bundesministerium für Gesundheit [3] ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,3 %. Übertragen auf

die Anzahl in Schritt 1a.1 ergibt dies eine Anzahl an 704 257 stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen in der GKV.

Schritt 1b: Ambulante MRT-Untersuchungen bei GKV-Versicherten im Jahr 2021

Der Frequenzstatistik des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) [4,5] entnimmt der pU eine Anzahl von insgesamt 11 152 078 ambulant abgerechneten MRT-Untersuchungen für das Jahr 2021.

Schritt 1b.1: ambulante MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel

Einer Aufschlüsselung der Frequenzstatistik [4] entnimmt er die Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für MRT-Untersuchungen, welche mit Kontrastmittel durchgeführt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl und EBM-Ziffern der abgerechneten ambulanten MRT-Untersuchungen nach EBM für das Jahr 2021

GOP	Bezeichnung der Abrechnungsleistung	Anzahl
34452	Weitere Sequenzen nach Kontrastmitteleinbringung	1 704 621
34470	MRT-Angiographie der Hirngefäße gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	373 849
34475	MRT-Angiographie der Halsgefäße gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	38 114
34480	MRT-Angiographie der thorakalen Aorta und ihrer Abgänge und / oder ihrer Äste (Truncus brachiocephalicus, Arteria subclavia, Arteria carotis communis, Arteria vertebralis) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	5204
34485	MRT-Angiographie der abdominalen Aorta und ihrer Äste 1. Ordnung gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	26 044
34486	MRT-Angiographie von Venen gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	13 148
34489	MRT-Angiographie der Becken- und Beinarterien (ohne Fußgefäße) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	48 592
34490	MRT-Angiographie der Armarterien und armversorgenden Arterien und einschließlich / oder Cimino-Shunt (ohne Handgefäße) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	683 ^a
Summe		2 210 255
a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU		
Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch 5		

So erhält der pU eine Anzahl von 2 210 255 ambulant abgerechneten MRT-Untersuchungen mit Kontrastmitteleinbringung.

Schritt 1b.2: Hochrechnungen auf das Jahr 2024

Der pU berechnet eine mittlere Steigerungsrate von 6,3 % für die ambulanten MRT-Fallzahlen über die Jahre 2009 bis 2021. Dafür greift er auf Angaben des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (2009) [6] und die WiDO Frequenzstatistik (2023, 2024) [4,5] zurück. Durch Anwendung der ermittelten Steigerungsrate auf die in Schritt 1b.1 ermittelten ambulanten MRT-Untersuchungen berechnet er eine Steigerung der Anzahl der MRT-Untersuchungen über die Jahre 2022, 2023 und 2024. Für das Jahr 2024 ergeben sich somit 2 654 863 ambulante MRT-Untersuchungen.

Schritt 2: Summe der ambulanten und stationären MRT-Untersuchungen in der GKV

Der pU addiert die Zahlen der ambulanten und stationären MRT-Untersuchungen jeweils aus den Schritten 1a.2 und 1b.1 (d. h. ohne Berücksichtigung der Hochrechnung der ambulanten MRT-Untersuchungen auf das Jahr 2024) sowie 1a.2 und 1b.2 (d. h. mit Berücksichtigung der Hochrechnung der ambulanten MRT-Untersuchungen auf das Jahr 2024) und berechnet so eine Spanne von 2 914 512 bis 3 359 120 Untersuchungen pro Jahr.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation – Abzug Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren

Da Gadopiclenol ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen ist, entnimmt der pU der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2022 eine Anzahl von 4112 stationären MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel an Patientinnen und Patienten im Alter von unter 1 Jahr und 8633 stationäre MRT-Untersuchungen an Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 4 Jahren [2]. Letztere berücksichtigt der pU mit einem Viertel. Die Summe (6270 MRT-Untersuchungen) zieht er von der in Schritt 2 berechneten Spanne ab und erhält für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 2 892 945 bis 3 334 263 MRT-Untersuchungen pro Jahr.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Fallzahl in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Bei der vom pU geschätzten Anzahl der durchgeführten MRT-Untersuchungen pro Jahr in der GKV liegt eine Überschätzung vor. Zudem ist das methodische Vorgehen des pU mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert:

Zu den Schritten 1a.1 und 1b.1: Stationäre und ambulante MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel

Nicht alle vom pU für die Berechnung der Fallzahlen hinzugezogenen Leistungen (ambulant sowie stationär) liegen innerhalb des Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels laut Fachinformation [1]. Dies betrifft insbesondere im stationären Bereich beispielsweise OPS-Code 3-824 (Magnetresonanztomographie des Herzens mit Kontrastmittel) und 3-821

(Magnetresonanztomographie des Halses mit Kontrastmittel). Das Vorgehen des pU führt aus diesem Grund zu einer Überschätzung.

Zu Schritt 1a.2: in der GKV

Der pU weist einen GKV-Anteil von 87,3 % aus, welchen er auf die stationär durchgeführten MRT Untersuchungen anwendet. Es ist fraglich, ob der GKV-Anteil, der sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, dem Anteil durchgeführter MRT-Untersuchungen bei GKV-Versicherten entspricht.

Zu Schritt 1b.2: Hochrechnungen auf das Jahr 2024

Der vom pU angegebenen Quelle lassen sich keine Werte, sondern nur eine Abbildung ohne explizite Zahlen entnehmen [6]. Die vom pU in Modul 3 A dargestellten Zahlen scheinen visuell jedoch mit der Abbildung näherungsweise übereinzustimmen.

Die vom pU über die ambulanten Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2021 berechnete jährliche mittlere Steigerungsrate von 6,3 % sowie die Anwendung dieser auf die Jahre 2022, 2023 und 2024 ist wie schon von ihm selbst beschrieben mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, ob der in den Jahren 2009 bis 2021 beobachtete Trend sich in den Jahren 2022 bis 2024 fortsetzt. So wurde im stationären Bereich für den Zeitraum der Jahre 2022 bis 2024 eine stagnierende Anzahl der Untersuchungen beobachtet.

Zu Schritt 3: GKV-Zielpopulation – Abzug von MRT-Untersuchungen an Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren

Um in der GKV-Zielpopulation nur Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zu berücksichtigen, berücksichtigt der pU die Anzahl der MRT-Untersuchungen, welche in einem Alter von 1 bis 4 Jahren durchgeführt werden, zu rund 25 % und subtrahiert diese anschließend. Dieses Vorgehen basiert auf der Annahme einer Gleichverteilung der MRT-Untersuchungen über die 4 Altersjahre. Es ist darauf hinzuweisen, dass innerhalb dieser Altersspanne auch eine abweichende Verteilung der MRT-Untersuchungen bestehen kann.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass im stationären Bereich in den letzten Jahren keine Steigerung der MRT-Untersuchungen zu beobachten war, sodass er dort von keiner Änderung der Fallzahlen in den

nächsten 5 Jahren ausgeht. Für den ambulanten Bereich berechnet der pU für den Zeitraum 2009 bis 2021 eine mittlere jährliche Zunahme von 6,3 % (siehe auch Schritt 1b.2 in Abschnitt II 1.3.1) und nimmt diese auch für die nächsten 5 Jahre an. Er gibt ebenfalls an, dass unklar sei, ob sich die Steigerung auch auf die Anzahl der MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel bezieht, da diese im stationären Bereich in den letzten Jahren rückläufig war.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Untersuchungen	Kommentar
Gadopiclenol	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der BHS und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS ▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann. ^b	2 892 945 bis 3 334 263	Bei der vom pU geschätzten Anzahl der durchgeführten MRT-Untersuchungen pro Jahr in der GKV liegt eine Überschätzung vor, aufgrund des Einbezugs von Fallzahlen, welche nicht im Anwendungsgebiet laut Fachinformationen liegen [1]. Zudem ist das methodische Vorgehen des pU mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU. Der pU stellt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Untersuchungen pro Jahr da. b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. BHS: Blut-Hirn-Schranke; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Gadotersäure oder
- Gadobutrol oder
- Gadoteridol

Der pU berechnet die Kosten pro MRT-Untersuchung. Sein Vorgehen wird im Folgenden dargestellt und bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Gadopiclenol, Gadotersäure, Gadobutrol sowie Gadoteridol [1,7-11] entsprechen den Fachinformationen.

Bezüglich der Anzahl an Gaben pro MRT geht der pU bei Gadopiclenol entsprechend der Fachinformation von einer 1-maligen Gabe je Untersuchung aus [1].

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht er ebenfalls von 1 Gabe je Untersuchung für die untere Grenze aus [7-11]. Zusätzlich geht der pU bei Gadobutrol für die obere Grenze von 2 Gaben je Untersuchung aus, da gemäß Fachinformation eine ergänzende Gabe bei Erwachsenen möglich ist und bei diesem Behandlungsmodus der höchste Verbrauch im Sinne einer oberen Grenze erzielt wird [7,8]. Laut Fachinformation von Gadotersäure ist ebenfalls ein Behandlungsmodus mit 2 Gaben je Untersuchung bei Erwachsenen möglich [9,10], allerdings entspricht der Gesamtverbrauch bei 2 Gaben der oberen Grenze des Verbrauchs bei einer 1-maligen Gabe. Der Fachinformation von Gadoteridol lässt sich kein Behandlungsmodus mit 2 Gaben pro Untersuchung entnehmen [11]. Das Vorgehen ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,7-11]. Der pU operationalisiert den Verbrauch sowohl für Gadopiclenol als auch jeweils für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie über eine Spanne, bei welcher die 1-malige Dosis für Kinder ab 2 Jahren die untere Grenze bildet und die obere Grenze durch die maximal mögliche Dosis pro MRT für Erwachsene dargestellt wird.

Der Verbrauch von Gadopiclenol, Gadotersäure, Gadobutrol sowie Gadoteridol richtet sich nach dem Körpergewicht [1,7-11]. Der pU legt für seine Berechnung der oberen Grenzen das

durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) von Erwachsenen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [12] zugrunde. Für die unteren Grenzen setzt der pU das durchschnittliche Körpergewicht der 2-Jährigen (14,1 kg) aus dem Jahr 2017 an [13], da für das Jahr 2021 keine Daten für diese Altersgruppe vorliegen.

Unter Berücksichtigung des Körpergewichts und der Angaben in der Fachinformation setzt der pU folgende Dosierungen an:

- Gadopiclenol: 0,1 ml/kg Körpergewicht [1]
- Gadotersäure: 0,2 ml/kg Körpergewicht bis 0,6 ml/kg Körpergewicht [9,10]
- Gadobutrol: 0,1 ml/kg Körpergewicht bis 0,3 ml/kg (1. Gabe 0,1 ml/kg + 2. Gabe 0,2 ml/kg) Körpergewicht [7,8]
- Gadoteridol: 0,2 ml/kg Körpergewicht bis 0,6 ml/kg Körpergewicht [11]

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich je nach untersuchtem Areal (z. B. Gehirn oder Rückenmark) für Gadobutrol, Gadoteridol und Gadotersäure [1,9-11] unterschiedliche Dosierungen für Erwachsene ergeben können, welche jedoch innerhalb der vom pU berechneten Spanne liegen.

Für Gadopiclenol setzt der pU jeweils den Verbrauch pro Untersuchung auf Grundlage von 1 Durchstechflasche mit 50 ml an und berücksichtigt keinen Verwurf unter der Annahme, dass verbliebenes Material in der Durchstechflasche für weitere Anwendungen eingesetzt wird. Der pU setzt für Gadotersäure Durchstechflaschen mit 5 ml, 10 ml sowie 20 ml zur 1-maligen Untersuchung an. Es ist allerdings auch eine Durchstechflasche mit 100 ml für die Mehrfachanwendung verfügbar, die pro Untersuchung eine wirtschaftlichere Alternative darstellt.

Für Gadobutrol und Gadoteridol sind die Reste gemäß Fachinformationen zu verwerfen [7,8,11]. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Gadopiclenol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024, der erstmaligen Leistung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 wieder.

Nach Angaben des pU werden die betrachteten Arzneimittel regelhaft nicht über den Großhandel vertrieben, sondern werden im Direktvertrieb an Krankenhäuser sowie Ärztinnen und Ärzte abgegeben. Entsprechend entfielen die Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V.

Dabei beruft sich der pU auf § 47 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG). Aufgrund dessen berechnet der pU die Kosten basierend auf dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %. Die vom pU angegebenen Kosten zu Gadopiclenol und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und der Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen. Die Wirkstoffe Gadopiclenol, Gadobutrol sowie Gadotersäure unterliegen im ambulanten Bereich der Arzneimittel-Preisverordnung. Auf dieser Grundlage ergeben sich niedrigere Kosten pro Untersuchung.

Für den stationären Bereich können abweichende Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) abgerechnet werden. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich die Anwendung von Gadopiclenol auf die Höhe der Fallpauschale auswirkt – insbesondere, wenn die Behandlung der vorliegenden Erkrankung, in deren Rahmen es zu einer MRT-Untersuchung kommt, bereits im Krankenhaus stattfinden würde.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für den ambulanten Bereich berücksichtigt der pU für Gadopiclenol und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geringfügige Kosten für die Bestimmung des Kreatinin-Wertes (EBM-Ziffer 32067) um gemäß Fachinformationen eine Nierenfunktionsstörung vor dem Einsatz des jeweiligen Arzneimittels auszuschließen [1,7-11]. Diese Leistungen werden laut Fachinformation lediglich empfohlen. Für Gadotersäure können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Allergietest) von den Angaben des pU abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten pro MRT-Untersuchung findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

Alle Therapien beinhalten Arzneimittelkosten und geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU ermittelt für Gadopiclenol Kosten pro MRT-Untersuchung in Höhe von 24,90 € bis 135,40 €.

Die Arzneimittelkosten aller Therapien sind unter der Annahme, dass es sich um die Kosten von 1 Anwendung und einen direkten Vertriebsweg handelt, plausibel (Abschnitt II 2.1). Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich niedrigere Kosten für Gadopiclenol, Gadobutrol sowie Gadotersäure ergeben. Zudem ist für die Arzneimittelkosten von Gadopiclenol zu berücksichtigen, dass diesen eine Mehrfachentnahme aus 1 Durchstechflasche zugrunde liegt. Unter der Annahme von 1 Durchstechflasche pro Untersuchung ohne Mehrfachentnahme wäre Verwurf zu berücksichtigen, wodurch die Arzneimittelkosten höher liegen können. Darüber hinaus ist für die Arzneimittelkosten von

Gadotersäure darauf hinzuweisen, dass eine Durchstechflasche mit 100 ml für die Mehrfachanwendung verfügbar ist, die eine wirtschaftlichere Alternative darstellt.

Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Gadopiclenol und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht anzusetzen, da sie laut Fachinformation lediglich empfohlen werden. Im stationären Bereich können die Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Der pU weist die Kosten pro Untersuchung aus. Es können mehrere MRT-Untersuchungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen.

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Untersuchung (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Kosten pro Untersuchung in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Gadopiclenol	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der BHS und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS ▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.</p>	24,50–135,00	0,40	0	24,90–135,40	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des Direktvertriebs sowie einer Mehrfachentnahme aus 1 Durchstechflasche plausibel. Unter der Annahme von 1 Durchstechflasche pro Untersuchung ohne Mehrfachentnahme wäre andernfalls ein Verwurf zu berücksichtigen, wodurch die Arzneimittelkosten höher liegen können. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich niedrigere Kosten für Gadopiclenol ergeben. Im stationären Bereich können die Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.3). Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen, da die Leistungen laut Fachinformation lediglich empfohlen werden (siehe Abschnitt II 2.4).

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Untersuchung (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Kosten pro Untersuchung in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Gadotersäure		44,86–327,13	0,40	0	45,26–327,53	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des Direktvertriebs plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass eine Durchstechflasche mit 100 ml für die Mehrfachanwendung verfügbar ist, die eine wirtschaftlichere Alternative darstellt. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich niedrigere Kosten für Gadotersäure ergeben. Im stationären Bereich können die Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.3). Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen, da die Leistungen laut Fachinformation lediglich empfohlen werden (siehe Abschnitt II 2.4).

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Untersuchung (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Kosten pro Untersuchung in € ^a	Kommentar
Gadobutrol	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der BHS und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS ▪ Leber, Niere, 	38,08–344,21	0,40	0	38,48–344,61	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des Direktvertriebs plausibel. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich niedrigere Kosten für Gadobutrol ergeben. Im stationären Bereich können die Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.3). Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen, da die Leistungen laut Fachinformation lediglich empfohlen werden (siehe Abschnitt II 2.4).
Gadoteridol	Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.	104,72–380,80	0,40	0	105,12–381,20	Die Arzneimittelkosten plausibel. Im stationären Bereich können die Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.3). Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen, da die Leistungen laut Fachinformation lediglich empfohlen werden (siehe Abschnitt II 2.4).
<p>a. Angaben des pU. Bei den Angaben handelt es sich um die Kosten pro Anwendung.</p> <p>BHS: Blut-Hirn-Schranke; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine Angaben zur Quantifizierung des Versorgungsanteils. Er geht aber davon aus, dass der Anteil an den MRT-Untersuchungen, bei denen Gadopiclenol eingesetzt wird, in der von ihm geschätzten Anzahl der Untersuchungen bei GKV-Versicherten (2 892 945 bis 3 334 263 Untersuchungen pro Jahr) liegt. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen sowie Patientenpräferenzen und gibt an, dass die Untersuchungen im ambulanten sowie stationären Bereich zu erwarten sind.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Guerbet. Elucirem 0,5 mmol/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten; Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie) [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23141-0102&bypass=true&levelindex=0&levelid=1714378820228#abreadcrumb>.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022; Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
4. WIdO. Abrechnungsfrequenz von EBM-Leistungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung [unveröffentlicht]. 2023.
5. WIdO. GKV-Frequenzstatistik [online]. 2024 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.wido.de/forschung-projekte/ambulante-versorgung/gkv-frequenzstatistik/>.
6. Lamkemeyer T, Sachs B, Lütkehermölle W. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; Gadoliniumhaltige Kontrastmittel; Ablagerungen im Körper und Gehirn und möglicherweise damit im Zusammenhang stehende langfristige Folgewirkungen; aktueller Stand und Ausblick aus regulatorischer Sicht [online]. 2021 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2021/2-2021.html>.
7. Bayer Vital. Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen [online]. 2022 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. GE Healthcare. Pixxoscan 1,0 mmol/ml Injektionslösung, Pixxoscan 1,0 mmol/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Jenapharm. Dotagraf 0,5 mmol/ml Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. GE Healthcare. Clariscan 0,5 mmol/ml Injektionslösung, Clariscan 0,5 mmol/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2024 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Bracco Imaging Deutschland. ProHance; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2017 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.