

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Gadopiclenol (Kontrastverstärkte
Magnetresonanztomographie, ≥ 2 Jahre)

Vom 19. September 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gadopiclenol (Elucirem) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	8
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Gadopicolenol am 1. April 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. März 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Gadopicolenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Gadopiclenol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gadopiclenol (Elucirem) gemäß Fachinformation

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Elucirem wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (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.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. September 2024):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und/oder Anomalien der Gefäße in Körperarealen besser erkennbar und sichtbar zu machen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gadopiclenol:

- Gadobutrol oder Gadoteridol oder Gadotersäure

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf das Anwendungsgebiet stehen zur Kontrastverstärkung im Rahmen der Magnetresonanztomographie (MRT) neben Gadopiclenol die zugelassenen Wirkstoffe Gadobensäure, Gadobutrol, Gadoteridol, Gadotersäure und Gadoxetsäure aus der Gruppe der paramagnetischen MRT-Kontrastmittel zur Verfügung.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Gadopiclenol für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und/oder Anomalien der Gefäße in Körperarealen besser erkennbar und sichtbar zu machen, wurden in der Evidenzrecherche sieben systematische Übersichtsarbeiten und zwei amerikanische Leitlinien identifiziert, die kontrastmittelverstärkte, bildgebende Verfahren bei verschiedenen Krankheitsbildern wie z.B. beim hepatozellulären Karzinom, der Leberfibrose, dem Glioblastom oder malignen Ovarialtumoren untersuchen.

Sowohl in der vorliegenden Evidenz als auch in den Empfehlungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden Gadolinium-haltige Kontrastmittel empfohlen.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet sind die oben aufgeführten Arzneimittel grundsätzlich zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst sowohl die Kontrastverstärkung bei MRT der Areale Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems als auch der Areale Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System. Die Wirkstoffe Gadobutrol, Gadoteridol und Gadotersäure kommen gemäß Zulassung sowohl für die Kontrastverstärkung einer kranialen oder spinalen MRT als auch für eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper in Frage.

Aufgrund der in den jeweiligen Zulassungen getroffenen Einschränkungen auf die kontrastverstärkte Untersuchung lediglich bestimmter Organe und Körperregionen werden die Wirkstoffe Gadobensäure und Gadoxetsäure, die nur zur MRT-Untersuchung der Leber zugelassen sind, nicht als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den Wirkstoffen Gadotersäure, Gadobutrol und Gadoteridol angesehen.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz sowie unter Berücksichtigung der Empfehlungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Gadotersäure, Gadobutrol und Gadoteridol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Die Zulassung der Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln ist dabei zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Gadopiclenol wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie angezeigt ist, um Pathologien mit einer

Störung der Blut-Hirn-Schranke und/oder Anomalien der Gefäße in Körperarealen besser erkennbar und sichtbar zu machen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studien vorgelegt. Die beiden ergänzend vorgelegten Studien PICTURE und PROMIS werden aufgrund fehlender patientenrelevanter Endpunkte nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Bei den Studien PICTURE und PROMIS handelt es sich um verblindete, randomisierte, kontrollierte Cross-over-Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen Gadopiclenol mit Gadobutrol verglichen wurde. Es wurden jeweils 256 bzw. 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Entweder erhielten sie zunächst als Kontrastmittel Gadopiclenol und für die darauffolgende MRT Gadobutrol, oder die Behandlungsabfolge wurde umgekehrt durchgeführt. Die zweite MRT-Visite erfolgte in einem Abstand von 2 bis 14 Tagen. In die Studie PICTURE wurden Erwachsene eingeschlossen, die bekannte Läsionen bzw. einen hochgradigen Verdacht auf Läsionen im ZNS mit gestörter Blut-Hirn-Schranke im fokalen Bereich aufwiesen. In die Studie PROMISE wurden Erwachsene eingeschlossen, die bekannte Anomalien oder Läsionen bzw. einen Verdacht auf kontrastverstärkte Anomalien oder Läsionen 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). 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. Darüber hinaus wurde im Abstand von einem Tag nach MRT ein Safety Follow up durchgeführt, um kurzfristige unerwünschte Ereignisse (UE) zu erfassen.

Die Studien PICTURE und PROMISE sind aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet, die diagnostisch-therapeutische Kette mit Gadopiclenol im Vergleich zu der diagnostisch-therapeutischen Kette mit Gadobutrol abzubilden. Sofern jedoch gezeigt bzw. hinreichend sicher wäre, dass Gadopiclenol direkte patientenrelevante Vorteile gegenüber dem etablierten Kontrastmittel aufweist und sich die therapeutische Konsequenz der Anwendung von Gadopiclenol nicht relevant von denen des etablierten Kontrastmittels unterscheidet (Konkordanzfragestellung), wäre eine Untersuchung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette nicht notwendig. Es wird davon ausgegangen, dass Gadopiclenol als neues Kontrastmittel die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen Kontrastmittel lediglich ersetzen soll, ohne dass Gadopiclenol als neues Diagnostikum zusätzliche bzw. andere Patientinnen und Patienten identifiziert oder ausschließt. Aufgrund dieser Voraussetzung könnten die beiden Studien grundsätzlich für eine entsprechende Konkordanzfragestellung geeignet sein.

Aufgrund des Studiendesigns der Studien PICTURE und PROMISE können nur kurzfristige UE erfasst werden. Langfristige Nebenwirkungen, 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 UE zur Intervention oder Vergleichstherapie nach der zweiten Kontrastmittelgabe nicht eindeutig möglich. Bei den kurzfristigen UE zeigt sich in beiden Studien kein Vorteil von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol. Damit ist zudem die Voraussetzung nicht erfüllt, dass die vorliegenden Daten für eine Konkordanzanalyse herangezogen werden können.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Beantwortung der Konkordanzfragestellung nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden keine Daten vorgelegt, die die

notwendigen Voraussetzungen für die Bewertung eines Zusatznutzens erfüllen. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Gadopiclesol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elucirem mit dem Wirkstoff Gadopiclesol.

Elucirem wird eingesetzt bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie 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;
- Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine Therapie mit Gadobutrol oder Gadoteridol oder Gadotersäure bestimmt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden die beiden RCT PICTURE und PROMIS zum Vergleich von Gadopiclesol gegenüber Gadobutrol vorgelegt, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die vorgelegten Daten erlauben keinen Vergleich der diagnostisch-therapeutischen Kette. Darüber hinaus konnten weder direkte patientenrelevante Vorteile von Gadopiclesol im Vergleich zu Gadobutrol noch eine Konkordanz hinsichtlich einer sich an die Diagnostik anschließenden Therapieentscheidung gezeigt werden.

Insgesamt wurden keine Daten vorgelegt, welche die notwendigen Voraussetzungen für die Ableitung eines Zusatznutzens erfüllen. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Gadopiclesol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des vorliegenden Anwendungsgebiet werden diese Patientenzahlen anhand der Anzahl der ambulant und stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen pro Jahr ermittelt. Das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist aufgrund von einbezogenen Leistungen, welche nicht durch das Anwendungsgebiet von Gadopiclesol abgedeckt sind, fehlender Angaben zu Hochrechnungen auf das Jahr 2024 und einer unklaren Altersadjustierungen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Im Ergebnis ist daher von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elucirem (Wirkstoff: Gadopiclesol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elucirem-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Anwendung von Gadopiclenol darf nur durch geschultes medizinisches Fachpersonal mit technischer Erfahrung in der Durchführung kontrastverstärkter MRTs mit Gadolinium erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2024).

Laut den Fachinformationen von Gadopiclenol, Gadobutrol, Gadoteridol und Gadotersäure sind diese Wirkstoffe Diagnostika. Sie sollten nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann. Die Anwendung der Diagnostika wurde somit auf eine Einmalgabe begrenzt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurde die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ und „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen beträgt 77,7 kg² und einen 2-jährigen Kindes 14,1 kg³.

Die Kosten für die MRT-Untersuchung werden nicht dargestellt, weil diese sowohl für das bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt wird und sich somit rauskürzt.

Gadoteridol ist in der Lauer-Taxe nur mit dem Herstellerabgabepreis gelistet und kann nach § 47 AMG direkt an Krankenhäuser und Ärzte vertrieben werden. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Herstellerabgabepreis von Gadoteridol zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gadopiclenol	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Gadobutrol	Einmalgabe	1	1	1
Gadoteridol	Einmalgabe	1	1	1

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Gadotersäure	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gadopiclenol	0,1 ml/kg KG = 1,41ml ⁴ – 7,77 ml	=1,41 ml – 7,77 ml	1 x 1,41 ml – 1 x 7,77 ml	1	1 x 1,41ml – 1 x 7,77 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Gadobutrol	0,1 ml/kg KG = 1,41 ml ⁵ – 0,3 ml/kg KG = 23,31 ml	1,41 ml – 23,31 ml	1 x 1,41 ml - 1x 23,31 ml	1	1 x 1,41 ml – 1 x 23,31 ml
Gadoteridol	0,2 ml/kg KG = 2,82 ml ⁶ – 0,6 ml/kg KG = 46,62 ml	= 2,82 ml – 46,62 ml	1 x 2,82 ml – 1 x 46,62 ml	1	1 x 2,82 ml – 1 x 46,62 ml
Gadotersäure	0,2 ml/kg KG = 2,82 ml ⁷ – 0,6 ml/kg KG = 46,62 ml	2,82 ml – 46,62 ml	1 x 2,82 ml – 1 x 46,62 ml	1	1 x 2,82 ml – 1 x 46,62 ml

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

⁴ 1 ml = 485,1 mg Gadoteridol

⁵ 1 ml = 604,72 mg Gadobutrol

⁶ 1 ml = 279,3 mg Gadoteridol

⁷ 1 ml = 279,32 mg Gadotersäure

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis bzw. Herstellerabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gadopiclenol 3,64 g (0,5 mmol/ml)	1 ILO	144,64 €	2,00 €	7,67 €	134,97 €
Gadopiclenol 4,85 g (0,5 mmol/ml)	1 ILO	189,38 €	2,00 €	10,22 €	177,16 €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gadobutrol 4,535 g (1,0 mmol/ml)	5 FER	650,41 €	2,00 €	83,54 €	564,87 €
Gadobutrol 6,047 g (1 mmol/ml)	5 FER	2 141,31 €	2,00 €	278,16 €	1 861,15 €
Gadoteridol 2,79 g (0,5 mg/ml)	1 ILO	88,00 €	0,00 €	0,00 €	104,72 € ⁸
Gadoteridol 13,97 g (0,5 mg/ml)	1 ILO	320,00 €	0,00 €	0,00 €	380,80 € ⁷
Gadotersäure 3,77 g (0,5 mmol/ml)	1 ILO	87,61 €	2,00 €	10,08 €	75,53 €
Gadotersäure 22,62 g (0,5 mmol/ml)	1 ILO	390,02 €	2,00 €	49,55 €	338,47 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritze; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁸ zzgl. 19 % MwSt

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und/oder Anomalien der Gefäße in Körperarealen besser erkennbar und sichtbar zu machen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

(Referenzen: Fachinformation Elucirem)

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Gadopiclenol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Gadopiclenol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	31. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14. August 2024 4. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken