



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Gadopichlenol (D-1050)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2024
von 11:36 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Guerbet GmbH**:

Herr Prof. Neubauer

Herr Dr. Heine

Herr Dr. Schwenke

Herr Kaufmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Vogl

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité-Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Hamm

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie und bildgeführte Therapie e. V.**:

Herr Prof. Dr. Uder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanochemia Pharmazeutika GmbH**:

Herr Erkinger

Herr Welzig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Maurer

Frau Baudisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Caruso

Herr Dr. Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bracco Imaging Deutschland GmbH**:

Herr Lemzouri

Herr Dr. Erb

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG**:

Frau Zorn

Frau Dr. Scharl

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Berlis

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Pharma Deutschland e. V.**:

Herr Boden

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:36 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu dem § 35 a-Verfahren, jetzt ein Diagnostikum betreffend, hier Markteinführung. Wir sprechen über Gadopiclenol zur Anwendung als Diagnostikum für kontrastverstärkende MRT.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutischen Unternehmer, der Hersteller des Diagnostikums Guerbet, Bayer Vital, Lilly Deutschland, Sanochemia Pharmazeutika, Bracco Imaging Deutschland und GE Healthcare Buchler, als Fachgesellschaften und klinische Sachverständige die Deutsche Röntgengesellschaft, der Berufsverband der Deutschen Radiologie, Herr Professor Dr. Vogl vom Universitätsklinikum in Frankfurt und Herr Professor Dr. Hamm von der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Als Verbände haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und Pharma Deutschland Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Guerbet müssten anwesend sein Herr Professor Neubauer, Herr Dr. Heine, Herr Dr. Schwenke und Herr Kaufmann, für das Universitätsklinikum Frankfurt Herr Professor Dr. Vogl, für die Charité-Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Hamm, für Sanochemia Pharmazeutika Herr Erkingen und Herr Welzig, für Lilly Deutschland Frau Maurer und Frau Baudisch, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Herr Dr. Dintsios, für Bracco Imaging Deutschland Herr Lemzouri und Herr Dr. Erb, für GE Healthcare Buchler Frau Zorn und Frau Dr. Scharl, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Berlis, für Pharma Deutschland Herr Boden sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Dann steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Kaufmann, bitte.

Herr Kaufmann (Guerbet): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst möchte ich unser Team vorstellen: Herr Dr. Oliver Heine ist Medical Director bei Guerbet und für medizinische Fragen zuständig. Herr Dr. Carsten Schwenke und Herr Professor Dr. Joshua Neubauer haben zusammen die Dossierentwicklung betreut und beantworten gerne entsprechende Fragen dazu. Mein Name ist André Kaufmann. Ich bin bei Guerbet als Produktmanager unter anderem für Gadopiclenol zuständig.

Gadopiclenol wird als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie eingesetzt und ist, so steht es in der Fachinformation, ein Diagnostikum. Diagnostika unterscheiden sich maßgeblich von therapeutischen Arzneimitteln, weil das Ziel ihres Einsatzes nicht die direkte therapeutische Verbesserung ist, sondern die adäquate Bildgebung. Wir schaffen die Grundlage für den optimalen Einsatz von Arzneimitteln, welche die therapeutische Verbesserung erzielen wollen. Mit der Nutzenbewertung von Gadopiclenol gibt es nun ein Novum im AMNOG, da es sich um die erste Nutzenbewertung des IQWiG für ein Diagnostikum handelt.

Ich möchte in meiner Einführung drei Punkte ansprechen, die uns wichtig sind: erstens die Besonderheiten der Nutzenbewertung von Diagnostika, zweitens die vorliegende Evidenz von Gadopiclenol und drittens den besonderen Stellenwert von Gadopiclenol in der

Versorgung. Zu erstens, den Besonderheiten der Nutzenbewertung von Diagnostika: Wir befinden uns hier in einem besonderen Fall, da die Nutzenbewertung in ihrer aktuellen Ausgestaltung mit ihrem grundsätzlichen Fokus auf therapeutische Arzneimittel nur bedingt für Diagnostika geeignet ist. Das zeigt sich unter anderem daran, dass im SGB V und in der Arzneimittelnutzenverordnung von therapeutischen Verbesserungen bzw. therapeutischen Effekten gesprochen wird, die im Fall von Gadopicolenol so nicht anwendbar sind. Aus unserer Sicht ist das wie der Versuch, einen Wein nach den Kriterien einer Bierverskostung zu bewerten. Es sind zwar beides Getränke, allerdings sind die Bewertungskriterien fundamental unterschiedlich. Ein Wein hat keine Kohlensäure, keinen Hopfengehalt, und es gibt auch kein Reinheitsgebot, welches einzuhalten ist. Lässt sich anhand dieser Kriterien ableiten, ob der Wein gut oder schlecht ist? Ich meine nein, weil die Bewertung diesen Schluss nicht zulässt. Stattdessen sollte der Wein nach passenderen Kriterien bewertet werden.

Ähnlich ist es bei Diagnostika und Therapeutika. Sie haben vollständig unterschiedliche Anwendungsfelder, was in der Bewertung berücksichtigt werden sollte. Die Evidenzanforderungen, die das IQWiG in der Nutzenbewertung skizziert hat, sind einerseits kaum umsetzbar und führen andererseits zu einer inadäquaten Behandlung von Diagnostika. Für Diagnostika gelten regulatorisch sehr spezifische andere Evidenzanforderungen als für therapeutische Arzneimittel.

Bei meinem zweiten Punkt geht es um die vorliegende Evidenz. Uns ist bewusst, dass für die Endpunktkriterien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität die vorliegenden Studien nicht geeignet sind, um Vorteile nachzuweisen, wie Sie es von therapeutischen Arzneimitteln gewohnt sind. Das liegt unter anderem am Crossover-Design, welches aber notwendig ist, um die Eigenschaften der Bildgebung randomisiert und kontrolliert zu vergleichen. Es liegen zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien für Gadopicolenol vor. Diese zeigen die Nichtunterlegenheit von Gadopicolenol in den relevanten Kriterien der Bildgebung und führten entsprechend zur europäischen Zulassung.

Es konnten darüber hinaus in der ZMS-Studie PICTURE sogar Vorteile in der Güte der Bildgebung nachgewiesen werden. Hier bestehen Präferenzen der verblindeten Bilder zugunsten Gadopicolenol. Diese sind für die diagnostische Bewertung sehr bedeutend. Zusammen mit der geringeren Gadolinium-Dosis, zu der ich gleich komme, ist es ein sehr wichtiges Ergebnis.

Der dritte Punkt, den ich besprechen möchte, ist der besondere Stellenwert von Gadopicolenol. Gadolinium ist aufgrund seiner Eigenschaften in der Bildgebung ein unverzichtbarer Bestandteil in der Klasse der MRT-Kontrastmittel. Gleichzeitig betonen die Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften, dass die geringstmögliche Dosis von Gadolinium verwendet werden soll, weil auch die Menge des verabreichten Gadoliniums mit dem Auftreten zum Beispiel von nephrogenen systemischen Fibrosen, kurz NSF, assoziiert ist.

Weiterhin besteht das Problem der nachgewiesenen und langfristigen Ablagerung von Gadolinium im Körper. Die klinische Bedeutung dieser Ablagerung ist allerdings bis heute nicht bekannt und geklärt. Gadolinium ist jedoch eine seltene Erde, ein Schwermetall, das für die diagnostische Anwendung kompensiert werden muss, da freie Gadoliniumionen toxisch sind. Beide Aspekte werden durch die Einführung von Gadopicolenol adressiert. Zum einen ist die Dosis für eine mindestens gleichwertige Bildgebung deutlich geringer als bei den Vergleichspräparaten – das ist nicht nur für Patienten wichtig und relevant –, sondern minimiert auch die Umweltbelastung, die durch die Ausscheidung von MRT-Kontrastmitteln entsteht.

Zum anderen minimiert die sehr hohe kinetische Stabilität von Gadopicolenol das Risiko, dass sich Gadolinium aus dem Molekülkomplex herauslösen und im Körper ablagern kann. So kann Gadopicolenol nach kurzer Zeit wieder vollständig aus dem Körper ausgeschieden

werden, und das Risiko für Ablagerungen ist minimiert. Mit Gadopiclenol steht somit erstmals eine relevante diagnostische Option zur Verfügung, die die Anforderung einer geringeren Gadolinium-Dosis erfüllt, die von den Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften gefordert werden.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass mit Gadopiclenol eine wichtige Lücke in der diagnostischen Versorgungslandschaft geschlossen wird, weil Gadopiclenol eine sehr niedrige Gadolinium-Dosis und gleichzeitig sehr hohe Stabilität aufweist. Damit stellt Gadopiclenol eine relevante diagnostische Option dar. Wir beantragen einen Zusatznutzen, der jedoch aufgrund der bestehenden wissenschaftlichen Datenbasis für ein Diagnostikum im Rahmen der Evidenzanforderung für die Nutzenbewertung von Therapeutika nicht quantifiziert werden kann. – Herzlichen Dank, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaufmann, für diese Einführung. In der Tat haben wir es heute mit einem Novum zu tun. Wir haben das erste Mal ein Diagnostikum zu bewerten. Ob das jetzt mit dem Bier und dem Wein absolut richtig ist, weiß ich nicht. Aber in der Tat hat es schon bei der Beratung Probleme gegeben, hier Endpunkte zu definieren und zu benennen, weil es nicht das klassische Setting ist, das ist klar.

Meine erste Frage geht an unsere beiden Kliniker, an Herrn Vogl und Herrn Hamm. Sie haben das gerade adressiert, Herr Kaufmann, aber es wäre interessant, das von den beiden Klinikern zu hören. Wie sehen Sie das Risiko der auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere der von Ihnen erwähnten nephrogenen systemischen Fibrose und der Ablagerungen im Rahmen von MRT-Untersuchungen – und da füge ich jetzt hinzu – im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden diagnostischen Therapeutika? Von Herrn Kaufmann wurde darauf hingewiesen, dass jedenfalls der pharmazeutische Unternehmer zwar beides als relevant ansieht, aber sagt, wir haben es hier mit einer deutlich niedrigeren Dosis, die notwendig ist, zu tun, und diese Ablagerungsproblematik sehen wir auch bei allen vergleichbaren Präparaten. Vielleicht können Sie, Herr Professor Hamm oder Herr Professor Vogl, uns in diese Welt der MRT-Diagnostika mitnehmen.

Herr Prof. Dr. Hamm (Charité-Universitätsmedizin Berlin): Wenn es Recht ist, möchte ich anfangen. Die Situation mit der Gadolinium-Kontrastmittel-Applikation ist die: Die Ablagerung kann im Prinzip nach der ersten Dosis prinzipiell bei jedem Patienten auftreten. In der Regel tritt sie aber erst nach mehreren Applikationen und bei Patienten auf, die prädisponiert sind, zum Beispiel Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz. Wenn ich das neue Kontrastmittel mit der halben Gadolinium-Dosis zur Verfügung hätte, würde ich im Prinzip komplett umstellen. Warum würde ich das machen? Das haben wir in der Vergangenheit bei den linearen und den makrozyklischen Kontrastmitteln gesehen. Das Gadolinium ist aus den linearen Kontrastmitteln eher herausgelöst worden, als aus den makrozyklischen. Inzwischen verwendet jeder aus Sicherheitsaspekten mehr oder weniger ausschließlich die makrozyklischen. Der Kontrast war damals auch eher ähnlich.

Zur Reduktion und der Gefahrenminderung einer nephrogenen systemischen Fibrose wird man auf jeden Fall zu der geringstmöglichen Gadolinium-Dosis wechseln, bei gleicher Bildqualität, das hat Herr Kaufmann ausgeführt. Wir kennen diese Bilder. Die Bildqualität ist nicht unterlegen, sie ist identisch zu den anderen makrozyklischen Kontrastmitteln. Wenn man die Option hätte, würde man auf jeden Fall die geringste verfügbare Gadolinium-Dosis geben, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Das sind Patienten mit Niereninsuffizienz, mit Diabetes und solche, die immer wieder eine kontrastmittelgestützte MRT bekommen, wie zum Beispiel Patienten mit Multipler Sklerose oder Hochrisikomammakarzinom-Patientinnen. Die bekommen ab 25 in der Regel eine MR einmal im Jahr. Da wäre man wirklich sehr froh, wenn man eine geringstmögliche Kontrastmittel-Applikation von Gadolinium geben kann. Ich fasse mich kurz, wenn Fragen sind, stehe ich gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamm. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Michael Uder vom Universitätsklinikum Erlangen.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Ich will bekräftigen, was Herr Hamm gesagt hat und noch einen kleinen Aspekt hinzufügen. Wir haben eine große Gruppe von Patienten, die immer und immer wieder MR-Untersuchungen brauchen. Es gibt in dieser Gruppe von Patienten nicht wenige, die über die Pressemeldungen über Ablagerungen extrem verunsichert sind. Es gibt immer wieder Patienten, die große gesundheitliche Risiken, Nachteile in Kauf nehmen und auf die Kontrastmittelgabe verzichten, weil sie Angst haben. Wir wären sehr dankbar, wenn wir eine Alternative hätten, die mit weniger Gadolinium auskäme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Vogl (Universitätsklinikum Frankfurt): Darf ich noch einen Aspekt einbringen? Vogl, ich bin der Bernd Hamm aus Frankfurt. Man kann das sehr unterstützen. Ich denke, was wichtig ist, gerade im direkten Umgang mit den Patienten, erleben wir im Moment, gerade im Bereich Mamma-, aber auch im Bereich von gynäkologischen Tumoren, dass die Frauen so verunsichert sind, vor allem Frauen, dass sie auf das Gadolinium verzichten. Das ist bei der weiblichen Brust eine große Katastrophe.

Ein weiterer Aspekt, der wichtig ist: Ich vertrete hier in Hessen auch den Gewässerschutz, Bodenschutz, Naturschutz. Dort ist es ein großes Thema. Es gibt das Hessische Ried. Dort sind Gadolinium-Ablagerungen ein großes Thema. Es gibt hier erste Untersuchungen zu Bodenproben. Auch hier hätten wir mit dieser neuen Substanz die Möglichkeit, die Belastung der Umwelt durch Gadolinium, ein Schwermetall, das schwer abbaubar ist, zu reduzieren. Das ist ein wichtiger, vielleicht nicht für den Patienten so entscheidender, aber doch ein ganz entscheidender Aspekt, der auch im Bereich Bodenschutz, Naturschutz eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Vogl und Herr Professor Uder. – Gibt es Fragen der Bänke? – Frau Schiller vom GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Schiller (GKV-SV): Ich würde gleich bei dem Gesagten nachhaken. Die Experten und Fachgesellschaften haben in den Stellungnahmen ausgeführt, dass die Dosierung ein entscheidender Vorteil ist, der berücksichtigt werden sollte. Wenn man Ihren Ausführungen lauscht, könnte man davon ausgehen, dass die EMA direkt die Anwendungsgebiete der anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel prüfen und einschränken müsste. Meine Frage an die Fachgesellschaft und vielleicht auch den weiteren Kreis der Experten ist, ob Sie hier Ihre allgemeingültigen Empfehlungen dahin gehend anpassen werden, dass auf Basis der Daten, die hier vorliegen, nur noch das neue Arzneimittel zu verwenden ist, während die höherdosierten Alternativen nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden dürfen; denn wenn man den EMA-Bericht liest, sieht man hier in Abgrenzung dazu, dass die EMA klar sagt, dass das Sicherheitsdatenpaket wirklich nur die Kurzzeitbeurteilung erlaubt. Gerade zu den langfristigen Punkten wie die Inzidenzen für NSF oder diese Gadolinium-Ablagerungen, die hier als Vorteil herausgestellt werden, wurde nichts gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiller. – Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Vogl (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich könnte dazu einen kurzen Aspekt einbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogl (Universitätsklinikum Frankfurt): Herr Hamm hat das schon formuliert. Ich denke, für die Patientinnen und Patienten, die repetitiv, also immer wieder, diese Untersuchungen brauchen, könnte man das sicher in so eine Richtung bewegen. Für den gelegentlichen Einsatz ist es sicher schwierig, das festzuhalten. Für die jungen Patientinnen, die bei der Brust bei den Vorsorgeuntersuchungen sehr häufig Gadolinium bekommen, wäre

das ein Aspekt, den man in Zukunft prüfen muss. Aber ich denke, das ist vielleicht noch ein wenig zu früh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogl. – Herr Hamm und Herr Uder, Ergänzungen dazu?

Herr Prof. Dr. Hamm (Charité-Universitätsmedizin Berlin): Ja, gerne Ergänzungen: auf jeden Fall bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Diabetes. Bei denen tritt diese nephrogene systemische Fibrose häufiger auf. Auf Ihre Frage, ob die EMA gezwungen ist, das zu ändern: Die EMA hat die generelle Richtlinie herausgegeben, man soll die geringstmögliche Gadolinium-Dosis verabreichen. Die EMA ist für Europa zuständig. Wir reden gerade über Deutschland. Die EMA muss Europa im Blick haben. Ich weiß nicht, ob das neue Kontrastmittel europaweit zugelassen ist. Die EMA würde nichts dafür tun, zu sagen, eine bestimmte Substanz darf nur noch gegeben werden. Aber die Empfehlung der geringstmöglichen Gadolinium-Dosis ist sehr weitreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamm. – Herr Professor Uder, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Ich möchte das bekräftigen, in der Tat die niedrigste Dosierung, die wir verwenden können. Bei Patienten, die über die nächsten 30 Jahre jedes Jahr ein MR bekommen, kommen relevante Mengen zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller, ist Ihre Frage beantwortet, Nachfrage, weitere Frage?

Frau Dr. Schiller (GKV-SV): Ja, diese Frage ist insoweit beantwortet. Ich habe noch eine Frage an den pU. Der hat sich darauf gestützt, dass diese geringere Dosierung der entscheidende Vorteil ist. Die Frage, die wir uns gestellt haben, ist, warum der pU die vom IQWiG dargestellte Möglichkeit der Konkordanz-Fragestellung nicht aufbereitet hat, nicht in diese Richtung gegangen ist und versucht hat, diese Vorteile zu zeigen. Man hätte denken können, ob man gerade für diese Risikogruppen, die von den Experten angesprochen wurden, nicht in einer Studie oder über andere Daten, die nicht diese Crossover-RCT sind, diesen direkten patientenrelevanten Vorteil hätte zeigen, sich in diese Richtung bemühen können. In anderen Indikationen ist es so, wenn dort nicht Unterlegenheitsstudien vorgelegt werden, lässt sich daraus kein Zusatznutzen oder kein Vorteil zeigen, sondern nur Nichtunterlegenheit. Das ist nicht nur auf ein Diagnostikum bezogen. Noch einmal ganz explizit: Warum wurde die Konkordanz-Fragestellung nicht aufbereitet? Wo ist der Beleg, dass das Produkt diese langfristigen UE weniger macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (Guerbet): Erst einmal zum Punkt Konkordanz: Im Modul 4 ab Seite 85 finden Sie die Analysen dazu. In der Studie selbst war das so nicht geplant, aber in einem zweiten zentralen Review der Daten mit anderen Bewertern wurde diese Frage der Konkordanz aufgegriffen, um zu schauen, ob die beiden Kontrastmittel die gleichen Versionen wiederfinden. Das zeigt sich auf Läsionsebene, auf Patientenebene in zwischen 80 und 90 Prozent der Fälle, was für Kontrastmittel ein sehr guter Wert ist.

Das andere ist die Patientenrelevanz von Endpunkten. Weil wir auf das Zeigen der Güte des Kontrastmittels fokussiert sind, hat man hier einen Zielkonflikt. Auf der einen Seite muss man für die Wirksamkeit, das heißt zu zeigen, dass Bildqualität vergleichbar ist, eine Crossover-Studie machen. Die Crossover-Studie muss so aufgesetzt sein, dass die beiden Bildgebungen möglichst nah aneinander sind, weil sich sonst – nehmen wir zum Beispiel Lebertumor – dieser Lebertumor in vier Wochen völlig ändert und dann keine vergleichbare Bewertung der beiden Kontrastmittel mehr erlaubt. Deshalb ist die Crossover-Zeit auf minimal einen Tag, maximal 14 Tage, die wir in der Studie haben, sehr reduziert. Das heißt, hier haben wir einen klaren Zielkonflikt.

Deshalb können wir in den Studien die Kurzzeitsicherheit darstellen, alles, was zum Beispiel mit Reaktionen an der Injektionsstelle zu tun hat, alles, was damit zusammenhängt und kurzfristige unerwünschte Ereignisse.

NSF ist ein Langzeitthema. Hier sprechen wir über Jahrzehnte. Das kann man in klinischen Studien in der Tat relativ schlecht abbilden. Was man aber anhand der Forschung sieht, die zu NSF und zu Gadolinium-Ablagerungen gemacht wurde, ist, dass sich, wenn man die Dosis reduziert, dann logischerweise, weil insgesamt weniger Gadolinium im Körper ist, weniger ablagern kann und auch NSF ein weniger großes Problem ist.

Das heißt, hier haben wir die Vorstellung – wir wissen, Gadolinium hängt mit Gadolinium-Ablagerung mit NSF zusammen –, wir reduzieren die Gadolinium-Dosis, und dementsprechend gehen wir davon aus, dass dann auch diese zwei Faktoren beeinflusst sind. Kurzfristig ist, wie gesagt, durch das Crossover die Wirksamkeit, die Güte der Performance des Kontrastmittels dargestellt. Die Langzeitsafety wird selbstverständlich wie bei jedem Arzneimittel durch die Pharmakovigilanz bzw. die periodic safety update reports zur EMA untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwenke. – Frau Schiller, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Dr. Schiller (GKV-SV): Die ist soweit beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als nächstes Frau Preukschat vom IQWiG und dann Herr Jantschak von der KBV.

Frau Preukschat (IQWiG): Wie Herr Schwenke richtig dargestellt hat, diese Langzeitnebenwirkung, von der wir reden und vor der alle berechtigterweise Angst haben, die nephrogene systemische Fibrose, tritt sehr selten und vermutlich erst Jahre nach der Applikation auf. Aus unserer Sicht sind die klinische Bedeutung bzw. die direkten, patientenrelevanten Auswirkungen und das Ausmaß von Gadolinium-Ablagerungen im Körper unklar. Wir haben noch nicht ausreichend Evidenz, die für einen Zusatznutzen reicht. Wir sehen das als absolut sinnvolle Vorsichtsmaßnahme an, immer die geringstmögliche Dosis zu geben, aber wie gesagt, es ist nur eine Vorsichtsmaßnahme. Ein Stellungnehmer hat das sehr schön zusammengefasst, dass diese Vorsichtsmaßnahme einfach so lange gelten sollte, bis wirklich eine gesicherte Evidenz durch entsprechende Studien bezüglich der Bedeutung solcher Ablagerungen erbracht wird.

Zudem ist es so, dass wir auch in der zVT nur makrozyklische Wirkstoffe haben. Wenn da die linearen ständen, wäre die Diskussion, die wir heute führen, bestimmt eine andere. Aber diese makrozyklischen weisen ohnehin ein relativ gesehen niedrigeres Risiko bezüglich dieser Ablagerungen und Langzeitnebenwirkungen auf. Deshalb denken wir, es ist weitere Evidenz nötig, die diesen direkten Vorteil hinsichtlich der Langzeitnebenwirkungen zeigt. Alleine diese sinnvolle Vorsichtsmaßnahme der geringstmöglichen Dosis genügt nicht für einen Zusatznutzen.

Vielleicht noch einen Kommentar zu Herrn Schwenke: Er hat erwähnt, dass in Modul 4 auf Seite 85 f. diese Daten zur Konkordanz oder wie der pharmazeutische Unternehmer es formuliert hat, Nichtunterlegenheit in der Bildgebung sind. Dazu ganz klar: Das reicht uns nicht in der Form, wie das dargestellt ist. Die Konkordanz-Fragestellung ist nicht in Gänze bearbeitet worden. Es gibt keine Informationsbeschaffung. Auch diese Daten, Herr Schwenke hat es selber gesagt, es ist – in Anführungszeichen – „nur“ 80 bis 90 Prozent Übereinstimmung, je nachdem, worauf man schaut, genügen uns nicht. Für uns wäre vielmehr entscheidend, ob diese Unterschiede, die man in der Bildgebung sieht, letztlich zu Unterschieden in der therapeutischen Konsequenz führen. Das heißt, wird anders, öfter operiert, anders operiert, etc. Das wären die Daten zur Konkordanz hinsichtlich der therapeutischen Konsequenz, die wir bräuchten. Aber wie eingangs gesagt, können wir uns auf diese Ebene nicht begeben, weil dieser direkte Vorteil der geringeren Dosis nicht

ausreichend ist, um auf der Basis von ergänzenden Daten zur Konkordanz, die in so einer Crossover-Studie absolut sinnvoll erhoben werden können, Aussagen zum Zusatznutzen machen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Uder, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Ich wollte kurz dazu klarstellen: Wir haben eine klare Evidenz, dass die Ablagerungen von Gadolinium oder gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn ein dosisabhängiges Phänomen sind. Das trifft auch für die makrozyklischen Kontrastmittel zu. Die Dosisabhängigkeit dieses Phänomens ist bewiesen. Die klinische Bedeutung ist unbewiesen, aber die Dosisabhängigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hamm hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hamm (Charité-Universitätsmedizin Berlin): Ich wollte auch in die Richtung argumentieren. Sie haben gesagt, das ist eine Vorsichtsmaßnahme. Der Terminus „Vorsichtsmaßnahme“ ist aus meiner Sicht zu unterschwellig, sonst hätten nicht die EMA und das BfArM klipp und klar gesagt „die geringstmögliche Gadolinium-Dosis“. Die Evidenz nachzuweisen: Wie Herr Uder schon gesagt hat, hat man auch bei den makrozyklischen gesehen, dass es Ablagerungen gibt, sonst hätten EMA und BfArM nicht gesagt „geringstmöglich“. Insofern ist es nicht nur eine Vorsichtsmaßnahme.

Sie nannten die Langzeitergebnisse. Ich darf nur daran erinnern, Gadolinium-Kontrastmittel setzen wir seit Mitte der Achtzigerjahre ein, und erst 30 Jahre später hat man gemerkt, Donnerwetter, das ist nicht so harmlos, wie man dachte. Da gibt es doch teils erhebliche Ablagerungen und auch übelste Krankheitsbilder – 30 Jahre später. Wir können nicht eine 30-Jahre-Studie auflegen, um zu schauen, ob es hilfreich ist oder nicht. Wie gesagt, „Vorsichtsmaßnahme“ ist unterschwellig. EMA und BfArM machen keine Vorsichtsmaßnahmen, die machen klare Ansagen. Insofern sollte man darüber nachdenken.

Es ist auch wichtig, das wurde vorhin gesagt, das ist kein Therapeutikum. Wenn es ein neues Krebsmittel gibt, dann muss das entweder den Tumor besser behandeln als ein anderes Krebsmittel oder weniger Nebenwirkungen haben. Das merkt man nach einer Woche. Die Diagnostika müssen rundum super gut verträglich sein, weil sie nicht nur bei Patienten eingesetzt werden, sondern, so wie wir hier alle sitzen, auch bei Gesunden, zum Beispiel zum Ausschluss nach einem Krampfanfall, ob da ein Gehirntumor ist oder sonst irgendetwas. Es muss super gut verträglich sein. Um kleine Nuancen festzustellen, brauchen wir eventuell Auswertungen, die ewig lang dauern und über die Zeit hinausgehen. Wie gesagt, die Formulierung „Vorsichtsmaßnahmen“ finde ich zu unterschwellig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamm – Frau Preukschat, Sie möchten sich dazu äußern.

Frau Preukschat (IQWiG): Ja, genau. Über das Wording „Vorsichtsmaßnahme“ kann man mit Sicherheit reden. Maßgeblich für uns ist genau das, was gerade wiederholt wurde, die klinische Bedeutung dieser Ablagerung ist unklar. Wie gesagt, die Diskussion wäre eine andere, wenn hier die linearen Kontrastmittel in der zVT wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Uder als Replik, bitte.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Die klinische Bedeutung von Ablagerungen bei den linearen ist genauso unklar. Ich glaube, das würde die Diskussion überhaupt nicht ändern. Wir wissen, dass das ein dosisabhängiges Phänomen ist, und wir wissen, dass es ein Phänomen ist, das zu extremer Verunsicherung bei den Patienten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Uder. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe eine Frage an die Kliniker zu diesem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel mit hohem Risiko versus mittlerem Risiko versus geringem Risiko. Weiß man ungefähr, wie viel Gadolinium bei den hohen im Vergleich zu den mittleren im Vergleich zu den mit geringem Risiko freigesetzt wird? Kann man das ungefähr abschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Uder, bitte.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Diese Einteilung hohes, mittleres und geringes Risiko ist nicht für die Ablagerungen gemacht worden. Die hatte das BfArM damals in der Diskussion über die NSF eingeführt. Es ging bei dieser Einteilung lediglich um die Festlegung, wie hoch das Risiko ist, eine nephrogene systemische Fibrose zu entwickeln. Diese Einteilung ist unabhängig von der Freisetzung von Gadolinium. Man hat diese Einteilung nachher für die Ablagerung einfach so übernommen, die taucht jetzt da auch auf, aber die wurde eigentlich für etwas anderes gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Uder. – Herr Professor Vogl, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Vogl (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich möchte das unterstützen, was Michael Uder formuliert hat, dass diese Klassifikation einfach noch nicht funktioniert. Wir können noch nicht sagen, wo welches Risiko ist, was die Ablagerung betrifft. Das ist die Problematik in der Folge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ja, danke. Ich nehme mit, dass die Evidenz gering ist. Aber ich habe noch eine zweite Frage und zwar: Zumindest die Kontrastmittel mit hohem Risiko und mit mittlerem Risiko sind schon seit 2006 in Verruf geraten. Das ist mittlerweile fast 18 Jahre her. Sieht man in der Praxis etwas, was die Inzidenz der NSF angeht? Sieht man, dass die Inzidenz zurückgeht? Wir überblicken doch schon einen längeren Zeitraum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Uder, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Ich habe mich eigentlich direkt gemeldet, als Sie gesagt haben, die Evidenz ist gering. Das kann man so global nicht sagen. Die Evidenz ist nicht gering. Für einzelne Phänomene ist die Evidenz sogar sehr gut. Aber zu Ihrer konkreten Frage: In der Tat sehen wir, nachdem diese Einteilung eingeführt wurde und wir bei den Hochrisikopatienten nur noch Kontrastmittel mit niedrigerem Risiko verwendet haben, dass die Inzidenz der nephrogenen systemischen Fibrose in der Einteilung, die das BfArM gemacht hat, massiv zurückgegangen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Uder. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe eine Rückfrage. Von welchem Ausgangspunkt ist die massiv zurückgegangen? Wie hoch ist eigentlich dieses Risiko für die NSF absolut gesehen? Das heißt, über wie viele Patienten reden wir oder haben wir geredet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Uder.

Herr Prof. Dr. Uder (DRG): Das ist ein Phänomen, das wir nicht ganz so gut kennen. Wenn man sieht, es sind, glaube ich, 763 NSF-Patienten in der Literatur publiziert. Bei einer halben Milliarde Kontrastmittelanwendungen ist die Inzidenz relativ gering. Wenn man die Erstpublikation aus Kopenhagen zur NSF ansieht, hatte dort jeder zweite Patient, den man untersucht hat, eine NSF. Das lag an dem Kontrastmittel, das man in Kopenhagen verwendet hat, und daran, dass die ein Hochrisikokollektiv hatten. Die Wahrheit liegt irgendwo zwischen diesen beiden extremen Zahlen, die ich Ihnen genannt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Uder. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen von den Bänken? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Kaufmann? – Herr Bussilliat vom vfa hat sich noch gemeldet. Bitte schön. Der vfa darf und die anderen Verbände dürfen auch, aber nicht Konkurrenzunternehmen.

Herr Bussilliat (vfa): Ich möchte die Gelegenheit nutzen und einen kurzen Schritt zurückgehen und die bereits genannten Zweifel zur Sinnhaftigkeit der Nutzenbewertung, wie sie im Eingangsstatement von Herrn Kaufmann angeklungen sind, bekräftigen. Aus unserer Perspektive heraus ist der Regelungsrahmen bestehend aus § 35 a SGB V und der AM-Nutzen-Verordnung nicht auf Diagnostika ausgelegt, die hier wieder einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt zeigen können, noch kann eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer Therapie herangezogen werden. Daher an der Stelle noch einmal für das Protokoll – wir haben das auch schriftlich dargelegt – die Feststellung, dass wir doch erhebliche Zweifel haben, dass das im Rahmen der Nutzenbewertung sinnvoll ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir nehmen das noch einmal mündlich ins Protokoll. Ich gebe Herrn Wilken auch das Wort, um das noch einmal zu verstärken, dann kommt Pharma Deutschland, die werden das auch noch verstärken, und dann kommt Herr Kaufmann, der wird es dann auch noch einmal sagen, und dann warten wir ab, was herauskommt. Wir machen das jetzt der guten Ordnung halber durch. Herr Wilken, bitte.

Herr Dr. Wilken (BPI): Ich möchte das gerne unterstützen. Wie Sie gesagt haben, ist der Hintergrund, dass es sich um die erstmalige Nutzenbewertung eines Diagnostikums handelt, und man schauen muss, ob es in das bestehende Korsett der Nutzenbewertung passt. Nach unserem Empfinden passen die Produkte aus den von Herrn Bussilliat genannten Gründen grundsätzlich nicht hinein. Aber wenn man nun eine Bewertung durchführt, dann wären die Kriterien entsprechend anzupassen. Der Ansatz, dass man von einem Diagnostikum verlangt, dass es auf die Therapie einzahlt, was im Grunde jetzt gemacht wird, ist aus unserer Sicht nicht sinnvoll. Man muss das Diagnostikum nach den diagnostischen Kriterien und dem beurteilen, wofür es gedacht ist.

Die Vorteile sind im Weiteren dargestellt worden. Das ist die Reduzierung der Gadolinium-Menge sowohl im Hinblick auf das Einbringen des Wirkstoffs in den Menschen, aber auch die Ausscheidung später mit Blick auf die Vorteile in der Umwelt. Das sind die Vorteile und die Gründe, warum das Produkt von der EMA mit dem spezifischen Fokus bewertet worden ist, dass es im Grunde einen Bedarf deckt, der bis dato nicht gegeben war. Vor diesem Hintergrund ist die Bewertung unseres Erachtens durchzuführen. Das heißt, wenn man die Diagnostika in der Nutzenbewertung betrachtet, dann sind dafür entsprechend passende Kriterien anzuwenden. Zu versuchen, über eine Brücke zu verlangen, dass sie auf die Therapie einzahlen, ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wilken. – Dann ist jetzt Herr Kaufmann an der Reihe. Bitte schön.

Herr Kaufmann (Guerbet): Ich möchte mich herzlich bei allen Anwesenden für die heutige Diskussion bedanken. Abschließend möchte ich die wichtigsten Punkte zusammenfassen. Zum einen haben wir es hier mit einer Bewertung unter besonderen Bedingungen zu tun. Es handelt sich um die erste Nutzenbewertung eines Diagnostikums durch das IQWiG. Gleichzeitig sind die Evidenzanforderungen bzw. Maßstäbe dieses Prozesses nicht auf die Bewertung von Diagnostika übertragbar. Nach unserer Meinung gehören die Diagnostika so nicht ins AMNOG.

Zum anderen möchte ich noch einmal den wichtigen Beitrag von Gadopiclenol betonen. Eine geringere Gadolinium-Dosis ist wichtig für die betroffenen Patientinnen und Patienten und wurde durch die Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Voraussetzung für die

Neuentwicklung gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel gefordert. Dadurch kann das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen gemindert werden. Außerdem weist Gadopiclenol eine sehr hohe kinetische Stabilität auf, die deutlich höher ist als die der zVT. Dadurch werden mögliche Ablagerungen des Schwermetalls Gadolinium minimiert. Auch die geringere Umweltbelastung sollte in diesem Kontext erwähnt werden.

Daher sehen wir insgesamt einen Zusatznutzen für Gadopiclenol. Dieser Zusatznutzen kann im Rahmen des AMNOG jedoch aufgrund der bestehenden wissenschaftlichen Datenbasis für ein Diagnostikum im Rahmen der Evidenzanforderungen für die Nutzenbewertung von Therapeutika nicht quantifiziert werden. Unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens liefert Gadopiclenol einen wichtigen Beitrag zur Patientensicherheit und ist daher für Patienten im Anwendungsgebiet eine relevante diagnostische Option. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaufmann, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Professor Uder, Herrn Professor Hamm und Herrn Professor Vogl. Wir werden das selbstverständlich intensiv zu diskutieren haben, wie hier am Ende des Tages eine Bewertung auf der Basis welcher Betrachtungen vorzunehmen ist. Wir haben das diskutiert und werden das selbstverständlich in unsere nachgelagerten Besprechungen einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und Tschüss bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr