

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gadopiclenol (EluciremTM)

Guerbet GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopiclenol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE 12

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
APU (bzw. HAP)	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers / Herstellerabgabepreis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BHS	Blut-Hirn-Schranke
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
GBCA	<i>Gadolinium-Based Contrast Agents</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i>
MRT bzw. MRI	Magnetresonanztomographie / Magnetresonanztomogramm
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
PICTURE	Efficacy and safety of gadoPIClenol for CenTral nervoUs system (CNS) magnetic REsonance imaging (MRI)
PROMISE	Efficacy and safety of gadoPiclenol foR bOdy MagnetIc reSonancE imaging (MRI)
PZN	Pharmazentralnummer
QBK	Qualitätsbeurteilungs-Richtlinie Kernspintomographie
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche und diverse Form gemeint.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Guerbet GmbH
Anschrift:	Otto-Volger-Str. 11 65843 Sulzbach Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Guerbet
Anschrift:	15 Rue des Vanesses 93420 Villepinte Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Gadopiclenol
Handelsname:	Elucirem TM
ATC-Code:	V08CA12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45238
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 18424841, PZN 18424835, PZN 18424806, PZN 18424781, PZN 18424798
ICD-10-GM-Code	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT): ICD-10 nicht zutreffend
Alpha-ID	Nicht zutreffend

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">– Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (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>	07.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Gadotersäure oder <u>Gadobutrol</u> oder Gadoteridol
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In einem Beratungsgespräch gemäß § 7 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 28.10.2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-187 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für Gadopiclesol durch den G-BA festgelegt.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Gadopiclesol gegenüber der zVT Gadobutrol dargestellt. Somit wird die vom G-BA festgelegte zVT vollständig umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Gadopiclenol als Diagnostikum für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren, für die eine kraniale oder spinale MRT bzw. eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper angezeigt ist, erfolgt gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Für das relevante Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten klinischen Studien vor, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden, die für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE. Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen. Gadopiclenol weist jedoch nicht nur die höchste Relaxivität, sondern aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur auch die höchste kinetische Stabilität aller kommerziell verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel auf. Dies minimiert das Potenzial zur Freisetzung von Gadolinium und das damit verbundene Risiko. Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis der zwei klinischen Studien wird verzichtet. Auch indirekte Vergleiche konnten nicht herangezogen werden, da die vorliegenden klinischen Studien mit der Substanz Gadopiclenol dafür nicht geeignet sind: Zum einen wurden die Studien PICTURE und PROMISE gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, zum anderen sind diese Studien – wie oben beschrieben – wegen der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht geeignet.

Beide Studien sind prospektive, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Cross-over Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gadopiclesol im Vergleich zur zVT Gadobutrol. Die Studie PICTURE untersucht die diagnostische Performance im zentralen Nervensystem, die Studie PROMISE MRT-Bildgebung im Körper (Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System).

Der Vergleichsarm (Gadobutrol) in den Studien PICTURE und PROMISE entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland. Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet von Gadopiclesol im deutschen Versorgungskontext wider.

In beiden Studien wurden etwa drei Viertel der Studienteilnehmer in Studienzentren in Europa, einschließlich Deutschland, eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind erfüllt. Die Intervention mit beiden Kontrastmitteln erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Gadopiclesol bzw. Gadobutrol in Deutschland.

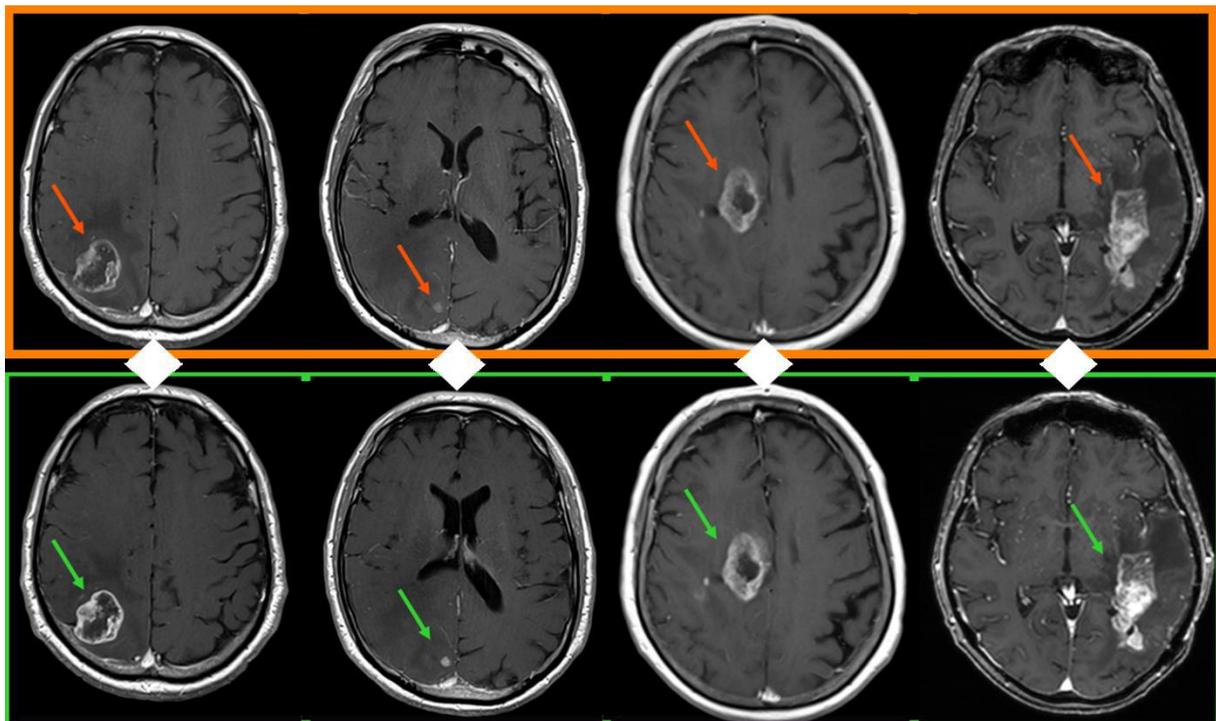


Abbildung 1-1: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopiclesol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE

(Orange Box: MRT-Bild mit 0,1 mmol/kg Gadobutrol, grüne Box: MRT-Bild mit 0,05 mmol/kg Gadopiclesol. MRT = Magnet Resonanz Tomographie, Quelle: Studie PICTURE. In der Studie wurde eine Präferenz der Reader für Gadopiclesol gezeigt.)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für das relevante Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten klinischen Studien vor, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden, die für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE. Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt.

Die Bedeutung von Gadopiclenol besteht in beiden Anwendungsgebieten in der nicht-unterlegenen diagnostischen Performance anhand der Endpunkte zur radiographischen Bildgebung im Vergleich zu Gadobutrol bei guter Verträglichkeit. Diese Wirksamkeit wird mit einer um die Hälfte reduzierten Gadolinium-Dosis erreicht: So wird Gadopiclenol in einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht appliziert im Vergleich zu Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Bei den Kontrastmitteln der Vergleichstherapie besteht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund potentieller Toxizität und Ablagerungen die Fachinformations-Vorgabe, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist. Eine solche Vorgabe besteht für Gadopiclesol nicht. Entsprechend der Empfehlung der Fachgesellschaft ESUR stellt auch die EMA in ihrer Bewertung von Gadopiclesol deutlich heraus: *“Thus, the development of high-relaxivity GBCAs meets a true medical need since such agents would allow a reduction of the injected dose with the same efficacy as the other available GBCAs.”*

Die reduzierte Gadolinium-Dosis mit Gadopiclesol resultiert aus der besonderen Struktur mit zwei H₂O-Austauschstellen in der Molekülstruktur, die die höchste Relaxivität der kommerziell verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel ermöglicht. Damit ergeben sich bei halber Gadolinium-Dosis nicht unterlegene Endpunkte und in der ZNS-Bildgebung sogar Präferenzen der Reader für Gadopiclesol. Auf der anderen Seite führt die Reduzierung der Dosis zu weniger Gadolinium-Ablagerungen im Hirn und anderem Körpergewebe. Auch führt die Reduzierung der Gadolinium-Dosis zu einer reduzierten Exkretion von Gadolinium an die Umwelt, da Gadolinium zu 98 % unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.

Das Risiko für NSF wurde durch die Verwendung der makrozyklischen Kontrastmittel im Vergleich zu den linearen Kontrastmitteln bereits deutlich reduziert, kann aber weiter reduziert werden durch die geringere Dosis von 0,05 mmol/kg bei gesteigerter kinetischer Stabilität von Gadopiclesol gegenüber anderen makrozyklischen Kontrastmitteln. Die geringere Belastung mit Gadolinium reduziert auch das Risiko für unerwünschte klinische Auswirkungen von Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium in Gehirn sowie Organen und anderen Geweben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**Zusatznutzen**

Zusammenfassend kann mit Gadopiclesol mit deutlich reduzierter Gadolinium-Dosis eine vergleichbare Wirksamkeit und kurzfristige Verträglichkeit erzielt werden. Die deutliche Reduzierung mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis an Gadolinium führt dabei zu einer verbesserten Langzeitverträglichkeit hinsichtlich NSF und weiteren unerwünschten klinischen Auswirkungen der Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium im Körper. Gadopiclesol erfüllt damit die Anforderung der Fachgesellschaft ESUR und der EMA, die Gadolinium-Dosis auf ein Minimum zu reduzieren – ohne Verlust an Bildqualität.

Insgesamt ergibt sich daher ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Kernspintomographie (MRT) ist ein Standard-Verfahren zur bildgebenden Diagnostik. In Deutschland sind fachliche und apparative Voraussetzungen für kernspintomographische Leistungen festgelegt, es erfolgt eine regelmäßige Qualitätssicherung basierend auf den vom G-BA festgelegten Kriterien. Mittels MRT werden eine Vielzahl von Fragestellungen und Erkrankungen untersucht. Für die zugrundeliegenden Erkrankungen sind die jeweiligen Verläufe zu berücksichtigen.

Bei einem bestimmten Anteil der mittels MRT Untersuchten ist eine Kontrastverstärkung mit einem Kontrastmittel notwendig. In der Regel wird das Kontrastmittel sehr gut vertragen, wie bei jedem in der Medizin verwendeten Wirkstoff sind auch bei Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis erwünschte und unerwünschte Wirkungen bekannt. Wesentliche Sicherheitsrisiken von MRT-Kontrastmitteln bestehen dabei vor allem in den Bereichen:

- 1) Hypersensitivitäts-Reaktionen
- 2) Nephrogene systemische Fibrose (NSF)
- 3) Gadoliniumablagerungen

Die besonderen Nebenwirkungen der Punkte 2 und 3 sind dosisabhängig, aber längerfristig, bzw. erst nach Jahren erfassbar. Deshalb findet sich bei den Kontrastmitteln der Vergleichstherapie in der Fachinformation die Vorgabe, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist. Eine solche Vorgabe besteht für Gadopidlenol nicht.

Die Zielpopulation von Gadopidlenol ist gemäß Fachinformation:

„Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Diagnostische Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie sollen einerseits eine relevante diagnostische Verbesserung erreichen und andererseits eine optimale Sicherheit der Patienten gewährleisten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Gadolinium-spezifische Nebenwirkungen dosisabhängig, aber längerfristig, bzw. erst nach Jahren erfassbar auftreten können. Diese werden deshalb nicht durch übliche RCTs zur Bestätigung der diagnostischen Eigenschaften als unerwünschte Ereignisse erfasst. Bei den Kontrastmitteln der Vergleichstherapie besteht die Fachinformations-Vorgabe, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden sei, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen sei.

Gadopicienol weist nicht nur die höchste Relaxivität, sondern aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur auch die höchste kinetische Stabilität aller kommerziell verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel auf. Dies minimiert das Potenzial zur Freisetzung von Gadolinium und das damit verbundene Risiko. Die empfohlene Gabe liegt für alle Indikationen bei 0,05 mmol/kg Körpergewicht, was zu einer Halbierung der Gadoliniummenge pro Patient – im Vergleich zu der heute üblichen Dosierung makrozyklischer MRT-Kontrastmittel – führt.

Zudem weist Gadopicienol eine hohe Stabilität und Dialysierbarkeit auf, was weiter zur Sicherheit der Patienten beiträgt. Daneben ist eine Verwendung von weniger Gadolinium, das ins Trinkwasser gelangen kann, auch aus Umwelt-Gesichtspunkten wünschenswert. Im Vergleich zu den heute eingesetzten, zugelassenen makrozyklischen diagnostischen MRT-Kontrastmitteln wird so eine relevante Verbesserung erreicht: deutliche Reduzierung mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis an Gadolinium bei nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit der Diagnostik.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	2.892.945 bis 3.334.263 Untersuchungen pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT), wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann	Nicht quantifizierbar	2.892.945 bis 3.334.263 Untersuchungen pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	24,90 € bis 135,40 € *
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Es wurde jeweils der APU (+MwSt.) für die Berechnung herangezogen, da der AVP nicht für alle Substanzen der zVT verfügbar ist. Nach §47 AMG ist eine Abgabe von diagnostischen Kontrastmitteln auch direkt an Krankenhäuser und Ärzte zulässig und üblich. Die Angabe des APU entspricht auch der gängigen Ausschreibungspraxis.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Gadobutrol	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT), wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann	38,48 € bis 344,61 € *
		Gadotersäure		45,26 € bis 327,53 € *
		Gadoteridol		105,12 € bis 381,20 € *
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Es wurde jeweils der APU (+MwSt.) für die Berechnung herangezogen, da der AVP nicht für alle Substanzen verfügbar ist. Nach §47 AMG ist eine Abgabe von diagnostischen Kontrastmitteln auch direkt an Krankenhäuser und Ärzte zulässig und üblich. Die Angabe des APU entspricht auch der gängigen Ausschreibungspraxis.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für Gadopliclenol. 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. Gadopliclenol sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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 Gadopliclenol notwendig ist, sollte die Dosis 0,1 ml/kg KG (entspricht 0,05 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 Gadopliclenol 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 ml/kg KG (entspricht 0,05 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierParavasation

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 Gadopiclesol 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.