

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Gadopiclenol (Elucirem<sup>TM</sup>)*

Guerbet GmbH

## Modul 3 A

*Diagnostikum für die kontrastverstärkte  
Magnetresonanztomographie (MRT)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 28.03.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	90

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Regionen und Fragestellungen für eine MRT gemäß Qualitätskriterien des G-BA .....	14
Tabelle 3-2: GKV-Frequenzstatistik (MRT) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für 2021 .....	32
Tabelle 3-3: Überblick Epidemiologie Fallzahlen (Inzidenz, Prävalenz) .....	35
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-5: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation .....	37
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	39
Tabelle 3-7: Suchstrategie der Literatursuche Leitlinien PubMed .....	41
Tabelle 3-8: Suchstrategie der Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten .....	43
Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche nach Cochrane Reviews .....	45
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	64
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	65
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	83
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	89

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wichtige Aspekte bei GBCA .....	24
Abbildung 2: Stationär durchgeführte MRT nach OPS-Kodes.....	28
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung stationär durchgeführter MRT nach OPS-Kodes .....	29
Abbildung 4: Altersverteilung stationär durchgeführter MRT nach OPS-Kodes .....	30
Abbildung 5: Ambulant durchgeführte MRT (nach EBM-Abrechnungen).....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APU (bzw. HAP)	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers / Herstellerabgabepreis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
DDD	<i>Defined daily dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis related groups</i>
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft (Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.)
DOTA	Tetraxetan (Dotarem®)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESRD	<i>end-stage renal disease</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBCA	<i>Gadolinium-Based Contrast Agents</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
MRT (/MRI)	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQTIQ	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MAH	<i>Marketing Authorization Holder</i>
MRT bzw. MRI	Magnetresonanztomographie / Magnetresonanztomogramm
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QBK	Qualitätsbeurteilungs-Richtlinie Kernspintomographie
RHB	Rote-Hand-Brief
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SLR	<i>Systematic literature review</i>
sog.	Sogenannt
VDEK	Verband der Ersatzkassen
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZNS	Zentralnervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Gadopiclenol (Elucirem™) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Gemäß Fachinformation wird Gadopiclenol wie folgt angewendet:

*„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.“[1]*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das zu bewertende Anwendungsgebiet des Diagnostikums Gadopiclenol lautet:

*„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kraniale oder spinale MRT bzw. eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper angezeigt ist.*

*Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gadopiclenol:*

- *Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol“ [2]*

**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.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 Gadopiclenol durch den G-BA wie in Abschnitt 3.1.1 festgelegt:

*„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kraniale oder spinale MRT bzw. eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper angezeigt ist.*

*Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gadopiclenol:*

*- Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol“ [2]*

Der Festlegung liegt eine Bestimmung anhand der Kriterien in § 6 Abs. 3 von Kapitel 5 der VerfO des G-BA zugrunde.[2]

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Gadopiclenol gegenüber der zVT Gadobutrol [3] dargestellt. Somit wird die vom G-BA festgelegte zVT vollständig umgesetzt.

Spezifische nur (noch) für bestimmte Organe bzw. Körperregionen zugelassene gadoliniumhaltige Kontrastmittel [4, 5] wurden vom G-BA explizit nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit eingeschlossen.[2]

Aufgrund der Besonderheit, dass es sich bei Gadopiclenol um ein Diagnostikum handelt, wird im Dossier dargelegt, dass die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist.[2] Die Besonderheiten der Gadolinium-spezifischen Nebenwirkungen wie nephrogene systemische Fibrose (NSF) und Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben (Gadoliniumretention) sind besonders zu berücksichtigen: Die Gadoliniummenge soll deshalb – innerhalb der makrozyklischen Kontrastmittel – möglichst niedrig gewählt werden, um langfristige Schäden durch Retention von Gadolinium zu vermeiden.[6] Vor diesem Hintergrund wird für die Kontrastmittel der zVT in der Fachinformation vorgegeben, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist.[3, 7, 8] Die für den jeweiligen diagnostischen Wirkstoff niedrigste mögliche Dosierung ergibt sich aus der jeweiligen Zulassung (und Gabehäufigkeit), siehe Details in Abschnitt 3.3.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend (siehe oben).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen.[1] Des Weiteren wurde die finale Niederschrift des Beratungsgesprächs für die Erstellung von Abschnitt 3.1.1 und Abschnitt 3.1.2 verwendet. Ergänzend wurden Quellen aus dem Beratungsverfahren und den dort durchgeführten systematischen Suchen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zitiert.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Commission (EC). Union Register of medicinal products for human use - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Elucirem, EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 2023. [Aufgerufen am 10.01.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx\\_160987\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx_160987_de.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-187. 2022.
3. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002919>.
4. BfArM. Rote Hand Brief: Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben

[online]. 1.2018. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.pdf?__blob=publicationFile).

5. European Medicines Agency (EMA). EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans [online]. 2017. [Aufgerufen am 01.02.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans>.

6. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR Guidelines on Contrast Agents (V10.0 - deutsche Version) [online]. 2022. [Aufgerufen am 01.02.2024]. URL: <https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-V0-Deutsch.pdf>.

7. Bracco Imaging Deutschland GmbH. Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) ProHance® [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007062>.

8. Guerbet. Fachinformation DOTAREM [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008231>.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Gadopiclenol (Elucirem<sup>TM</sup>) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Gemäß Fachinformation wird Gadopiclenol wie folgt angewendet:

*„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.“[1]*

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Erkrankung/Einsatzbereich

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.[2] Neben der Untersuchung ohne Kontrastmittel („nativ“) ist für bestimmte Fragestellungen die Gabe von Kontrastmittel notwendig. Eine „Kontrastmittelgabe muss unter Berücksichtigung der medizinischen Fragestellung im Kernspintogramm zu einer ausreichenden Erhöhung des Gefäß- und Parenchymkontrastes führen.“[2] Entsprechend erfolgt eine Kontrastmittelgabe bei der MRT immer nur bei anzunehmendem, zusätzlichem diagnostischen Nutzen.

Die Qualitätskriterien des G-BA listen wichtige Indikationen für eine MRT allgemein – nach Bereichen bzw. Fragestellungen gegliedert – auf [2], wobei nicht alle genannten Indikationen auch im Leistungsbereich der gesetzlichen Krankenkassen enthalten sind:

Tabelle 3-1: Regionen und Fragestellungen für eine MRT gemäß Qualitätskriterien des G-BA

<b>1 Untersuchungsgebiet: Kopf</b>
<b>1.1 Region: Neurocranium</b>
1.1.1 Fragestellung: Ausschluss struktureller Auffälligkeiten für Fragestellungen, die nicht unter 1.1.2 ff fallen und keine spezielle Diagnostik erfordern
1.1.2 Fragestellung: Demenz, Neurodegeneration
1.1.3 Fragestellung: Akute oder subakute Ischämie oder Blutung
1.1.4 Fragestellungen: Multipler Sklerose und entzündlichen Veränderungen
1.1.5 Fragestellung: Hirntumoren und Metastasen
1.1.6 Fragestellung: Strukturelle Epilepsie, Temporallappenepilepsie
1.1.7 Fragestellung: Hypophysenprozess, Raumforderung
1.1.8 Fragestellung: Pathologien der hinteren Schädelgrube, des Kleinhirnbrücken-winkels
1.1.9 Fragestellung: Darstellung der Hirnarterien und ihrer Pathologika gemäß QS-Vereinbarung zur MR-Angiographie
1.1.10 Fragestellung: Venöse Hirngefäße
<b>1.2 Region: Gesichtsschädel</b>
1.2.1 Fragestellung: Ausschluss struktureller Auffälligkeiten
1.2.2 Nasennebenhöhlen Fragestellung: Raumforderung, Strukturelle Veränderungen, Entzündungen
1.2.3 Orbita Fragestellung: Orbitale Raumforderungen, Sehnervenprozess, Augenmuskel
1.2.4 Kiefergelenke Fragestellung: Diskusverlagerungen, entzündliche oder strukturelle Veränderungen
<b>2 Untersuchungsgebiet: Hals</b>
2.1 Region: Halsweichteile Fragestellung/begründeter Verdacht auf: Raumforderungen und Entzündungen
2.2 Region: Halsgefäße Fragestellung/begründeter Verdacht auf Stenosen, Dissektionen, Fehlanlagen und Aneurysmata
<b>3 Untersuchungsgebiet: Wirbelsäule und Stammskelett</b>
3.1 Region: Wirbelsäule und Stammskelett inklusive neuraler Strukturen
3.1.1 Halswirbelsäule
3.1.2 Brustwirbelsäule mit Spinalkanal
3.1.3 Lendenwirbelsäule

3.2 Region: Strukturen des knöchernen Beckens Sakroiliakalgelenke (SIG)
<b>4 Untersuchungsgebiet: Extremitäten</b>
<b>4.1 Region: Gelenke und gelenknahe Strukturen der oberen Extremitäten</b>
4.1.1 Schultergelenk
4.1.2 Ellenbogengelenk
4.1.3 Handgelenk und Hand
<b>4.2 Region: Gelenke und gelenknahe Strukturen der unteren Extremitäten</b>
4.2.1 Hüftgelenk
4.2.2 Kniegelenk
4.2.3 Sprunggelenk
4.2.4 Fußgelenke und Fuß
<b>4.3 Region: Extremitätenabschnitte</b>
<b>5 Untersuchungsgebiet: Thorax</b>
<b>5.1 Region: Mamma *</b>
<b>5.2 Region: Brustwand, Axilla, Lunge und Mediastinum (exkl. Mamma, Herz)</b>
5.2.1. Axilla
5.2.2. Sternoklavikulargelenke und Sternum
5.2.3. Lungen und Mediastinum
5.2.4. Scapula
<b>5.3 Region: Herz *</b>
5.3.1 Herzmorphologie
5.3.2 Herz – Funktionsdiagnostik
5.3.3 Herzperfusion (Ruhe, Stress)
5.3.4 Herz – Kontrastmittelspätaufnahme (late enhancement)
<b>6 Untersuchungsgebiet: Abdomen und Becken</b>
<b>6.1 Region: Abdomen</b>
6.1.1 Oberbauch
6.1.2 Gesamtes Abdomen
6.1.3 Nieren, ableitende Harnwege, Retroperitoneum
<b>6.2 Region: Becken</b>
<i>Hinweis: Sakroiliakalgelenke siehe Nummer 3.2 und Hüftgelenke siehe Nummer 4.2.1</i>
<b>6.3 Multiparametrische MRT der Prostata *</b>
Fragestellung: Prostata-Neoplasie
<b>6.4 Hoden, Nebenhoden</b>
<b>7 Untersuchungsgebiet: Blutgefäße</b>
<b>7.1 Region: Arterien</b>

<i>Hinweis: Hirngefäße siehe Nummer 1.1.9 und Halsgefäße siehe Nummer 2.2</i>
7.1.1 Thorakale Aorta und/oder Bauchaorta und ihre Abgänge
7.1.2 Extremitätenarterien, Becken-Bein-Angiographie
7.1.3 Subclavia
7.1.4 Armversorgende Arterien
<b>7.2 Region: Venen exklusive Hirnvenen</b>
<b>Anmerkungen:</b> * Nicht alle genannten Indikationen sind auch im Leistungsbereich der gesetzlichen Krankenkassen enthalten.
Quelle: Bereich der Qualitätskriterien des G-BA [1]

### Natürlicher Verlauf: Untersuchungsablauf

Mittels MRT werden eine Vielzahl von Fragestellungen (siehe Tabelle 3-1) und Erkrankungen untersucht. Für die zugrundeliegenden Erkrankungen sind die jeweiligen Verläufe zu berücksichtigen.

Der Ablauf einer MRT-Untersuchung wird stark vereinfacht überblicksweise im Folgenden dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der technischen Grundlagen der MRT ist für das Nutzenbewertungsverfahren eines diagnostischen Kontrastmittels nicht zielführend. Grob werden ein starkes, pulsierendes Magnetfeld und Radiowellen erzeugt. Bestimmte Atomkerne im Körper reagieren auf das Magnetfeld, was man auch als Resonanz bezeichnet. So entstehen Signale, die sich je nach Zusammensetzung des Gewebes unterscheiden und die dann durch Datenverarbeitung in Bilder umgerechnet werden (Text nach <https://www.stiftung-gesundheitswissen.de/>; Link überprüft 05.01.2024).

Aufgrund des starken Magnetfelds ist bei allen metallischen Gegenständen am oder im Patienten Vorsicht geboten. Bewegungen und Erhitzung wären möglich. Entsprechend müssen Schmuck, Uhren, magnetische Karten usw. abgelegt werden. Auch manche Kosmetika, Permanent Make-ups und Tattoos können metallische Anteile enthalten. Die meisten Körperimplantate stellen mittlerweile kein Problem mehr für eine MRT-Untersuchung dar. Da das Gerät teilweise sehr laut sein kann, wird meist ein Gehörschutz oder Kopfhörer während der Untersuchung getragen. Für die Kommunikation gibt es neben dem Kopfhörer und Sichtkontakt sowie Videokamera auch eine Notfall-Klingel während der Untersuchung. Neben der teilweise engen Röhrenbauform existieren auch offene MRT-Geräte, die beispielsweise bei „Platzangst“ eine Alternative sind. Die eigentliche Untersuchung benötigt längere Zeit: Sie kann eine Viertelstunde, aber auch bis zu einer Stunde betragen. Für eine gute Bildqualität ist es wichtig, dass die untersuchte Person während der Untersuchung möglichst ruhig liegt.

## Diagnostische MRT-Kontrastmittel

Bei bestimmten Fragestellungen ist eine (in der Regel venöse) Kontrastmittelgabe, beispielsweise in eine Armvene notwendig. Gelegentlich kann dies der Arzt aber erst während der Untersuchung entscheiden.

Es sind verschiedene Kontrastmittel für die Kernspintomographie üblich und verfügbar. Diese müssen einerseits eine relevante diagnostische Verbesserung erreichen und andererseits eine optimale Sicherheit der Patienten gewährleisten.[3] Die derzeit klinisch verwendeten, zugelassenen MRT-Kontrastmittel enthalten alle Gadolinium (Gd), die entsprechenden ATC-Kodes gehören der Gruppe V08CA an.

Bei der MRT werden die kontrastverstärkenden Eigenschaften von Gadoliniumionen genutzt. Freies Gadolinium ist toxisch, deshalb wird das Gadoliniumion an ein spezielles Trägermolekül, einen Chelator gebunden. Basierend auf der Struktur der Chelatoren werden unterschieden: makrozyklische und lineare, wobei diese jeweils ionisch und nichtionisch sein können.[4] Seit Ende der 1980er Jahre wurden verschiedene Kontrastmittel eingeführt, wobei die letzte Neueinführung von Wirkstoffen vor mehr als 15 Jahren erfolgte.[3] Kontrastmittel sind eine wichtige Säule der klinischen MRT Diagnostik, indem sie Veränderungen wie z. B. Tumore und Entzündungsherde besser sichtbar machen.

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 Sicherheits-Risiken von MRT-Kontrastmitteln bestehen dabei in drei Bereichen [5]:

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

Neben den gut erfassbaren Hypersensitivitäts-Reaktionen (Punkt 1) treten bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln besondere, dosisabhängige Nebenwirkungen auf (Punkte 2 und 3). Diese besonderen Nebenwirkungen sind dosisabhängig, aber längerfristig, bzw. erst nach Jahren erfassbar [4], weshalb sie nicht in üblichen RCTs zur Bestätigung der diagnostischen Eigenschaften als unerwünschte Ereignisse berichtet werden. Die nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine systemische Erkrankung, die durch fibrotische Haut- und Organveränderungen charakterisiert ist.[6] Risikofaktor für NSF ist vor allem eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion.[7] Das NSF-Risiko steigt mit zunehmender Kontrastmittelmenge.[6] Im Jahr 2010 erfolgte eine zusammenfassende Bewertung des Risikos

durch die EMA, was zu Kontraindikationen und Warnhinweisen für gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit hohem und mittlerem Risiko führte.[8]

Im Jahr 2017 erfolgte eine Bewertung der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA bezüglich Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben (Punkt 3). Diese Bewertung führte dazu, dass in der Klasse der linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Zulassungen zum Ruhen kamen oder gravierende Einschränkungen der Anwendungsgebiete vorgenommen wurden.[9, 10] In der Klasse der makrozyklischen, gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel erfolgten keine solchen Einschränkungen. Aktuelle systematische Analysen von Nebenwirkungsmeldungen weltweit bestätigen grundsätzlich die Sicherheit der nicht von den Einschränkungen betroffenen makrozyklischen Kontrastmittel.[11]

Als Mechanismus für toxische Wirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wird die Freisetzung von Gadoliniumionen ( $Gd^{3+}$ ) aus dem Komplex und deren Ablagerung im Gewebe diskutiert.[4] Hinsichtlich der kinetischen und thermodynamischen Stabilität bestehen hier Unterschiede: vor allem bei der potenziellen Freisetzung von  $Gd^{3+}$ -Ionen unter physiologischen Bedingungen. Makrozyklische Kontrastmittel zeigen hier – anders als lineare Kontrastmittel – keine Freisetzung von  $Gd^{3+}$ -Ionen und gelten daher als stabiler als die linearen Kontrastmittel.

Aufgrund seiner hohen Relaxivität kann Gadopiclesol im Vergleich zu anderen unspezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln mit einer geringeren Gadolinium-Dosis verabreicht werden, während es die gleiche Kontrastverstärkung bewirkt. Aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur weist Gadopiclesol auch eine hohe kinetische Stabilität auf, was zu einem geringen Potenzial zur Freisetzung von freiem Gadolinium führt.[12] 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.

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Weder für die Diagnostik mittels MRT mit Kontrastmittel noch für spezifische Gadolinium-Nebenwirkungen sind relevante geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt. Ein Barmer-Bericht in 2011 [13] hat detailliert die MRT-Diagnostik, die ambulant und stationär an einem großen Versichertenkollektiv durchgeführt wurde, untersucht: Bei den MRT zeigt sich ein Altersanstieg der Untersuchungshäufigkeit bis zur Gruppe der 70-75 Jährigen, um danach abzufallen. Hingegen steigt die Häufigkeit der durchgeführten Computertomographien weiter mit dem Lebensalter, der Report spricht von einer „Umkehr“ des Verhältnisses zugunsten der Computertomographie jenseits des 65. Lebensjahrs.[13] Ab einem Lebensalter jenseits von 30 Jahren werden MRT-Untersuchungen etwas mehr bei Frauen als bei Männern durchgeführt. Die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen je Betroffenen ist bei der MRT kaum nach Alter und Geschlecht unterschiedlich.[13] Weitere Darstellungen zur Epidemiologie im Zeitverlauf finden sich in Abschnitt 3.2.3.

Für spezifische Gadolinium-Nebenwirkungen sind keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben. Jedoch wird für Niereninsuffizienz und Stillzeit ein höheres Risiko angegeben.[4, 7]

### *Klassifikationen*

Die MRT mit Kontrastmittel wird bei einer Vielzahl von Fragestellungen eingesetzt: Einen Überblick gibt Tabelle 3-1.

Die eingesetzten Kontrastmittel können unterschieden werden vor allem basierend auf der Struktur der Chelatoren: makrozyklische versus lineare, wobei diese jeweils ionisch und nichtionisch sein können.[4]

### *Lebensqualität (für Patienten)*

In der Fachliteratur berichtete Daten zur Lebensqualität sind in der Regel mit bestimmten Erkrankungen oder Fragestellungen der MRT verbunden, nicht spezifisch zur Kontrastmittelgabe. Dies gilt auch für Komplikationen durch höhere Gadoliniumdosen, die dazu geführt haben, dass heute eine möglichst niedrige Dosis verwendet werden soll, die eine ausreichende Kontrastverstärkung ermöglicht, und nur dann, wenn unverstärkte Scans nicht geeignet sind. [9, 10] Für die Kontrastmittel der zVT wird in der Fachinformation vorgegeben, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist.[14-16] Eine Assoziation sicherheitsrelevanter Ereignisse durch Gadoliniumexposition mit der Lebensqualität (preferred term, PT: „quality of life decreased“) ist in der Literatur beschrieben.[11]

Im Barmer-Bericht 2011 [13] wurde eine Gruppe von Versicherten auch zur Patientensicht befragt: Dabei gaben mit 89,4% diejenigen Patienten, die nur mittels MRT untersucht wurden, besonders oft an, genau die richtige Anzahl von Untersuchungen für ihre Erkrankung erhalten zu haben. Hinsichtlich der Gesamtzufriedenheit folgern die Autoren: „Der geringste Anteil eher oder sehr unzufriedener Patienten lässt sich mit einem Anteil von knapp 13% in der Subgruppe von Patienten mit ausschließlicher Durchführung einer Magnetresonanztomographie ausmachen“.[13] Spezifische Aussagen zu Kontrastmitteln finden sich in diesem Bericht nicht.

### *Zielpopulation*

Gadopiclenol (Elucirem<sup>TM</sup>) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Bei einem bestimmten Anteil der mittels MRT Untersuchten ist eine Kontrastverstärkung mit einem Kontrastmittel notwendig. Hierfür stehen bisher Vertreter der makrozyklischen Kontrastmittel zur Verfügung. Substanzen mit niedrigem NSF-Risiko sind Gadobutrol, Gadoteridol und Gadotersäure [8], die auch die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.[17] Dabei soll die Gadoliniummenge möglichst niedrig gewählt werden, um Schäden durch Retention von Gadolinium zu vermeiden.[6] Bei den Kontrastmitteln der zVT wird aufgrund potentieller Toxizität und Ablagerungen in der Fachinformation vorgegeben, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist.[14-16] In einem Update 2021 stellt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte fest, dass zwar die klinische Relevanz von Gadoliniumablagerungen noch nicht sicher belegt ist, jedoch neue tierexperimentelle Ergebnisse diese stützen und weitere Studien sowie auch regulatorische Maßnahmen begründen.[4]

Gadopiclenol ermöglicht eben dieses: Die Gadolinium-Dosis wird gegenüber den makrozyklischen Kontrastmitteln der zVT deutlich reduziert, da Gadopiclenol sehr gute bildgebende Eigenschaften in vitro (siehe Modul 2A) und in vivo (siehe Modul 4A) besitzt – bei höchster kinetischer Stabilität. Die empfohlene Gabe von Gadopiclenol liegt für alle Indikationen bei 0,05 mmol/kg Körpergewicht (mmol/kg KG).[1]. 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. Gadopiclenol erfüllt damit die Anforderung der Fachgesellschaft ESUR und der EMA, die Gadolinium-Dosis auf ein Minimum zu reduzieren – ohne Verlust an Bildqualität.

Zusammenfassend ist die Zielpopulation von Gadopiclenol 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.“[1]*

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, müssen diagnostische Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie einerseits eine relevante diagnostische Verbesserung erreichen und andererseits eine optimale Sicherheit der Patienten gewährleisten.[3] Dabei ist zu berücksichtigen, dass Gadolinium-spezifische Nebenwirkungen dosisabhängig, aber längerfristig, bzw. erst nach Jahren erfassbar auftreten können.[4] Diese werden deshalb nicht durch übliche RCTs zur Bestätigung der diagnostischen Eigenschaften als unerwünschte Ereignisse erfasst. Das Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) steigt mit zunehmender Kontrastmittelmenge.[6] Im Jahr 2010 erfolgte eine zusammenfassende Bewertung des Risikos durch die EMA, was zu Kontraindikationen und Warnhinweisen für gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit hohem und mittlerem Risiko führte.[8] Substanzen mit niedrigem NSF-Risiko sind Gadobutrol, Gadoteridol und Gadotersäure [8], die auch die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.[17] Dennoch soll die Gadoliniummenge möglichst niedrig gewählt werden, um langfristige Schäden durch Retention von Gadolinium zu vermeiden.[6] Für die Kontrastmittel der zVT wird aufgrund potentieller Toxizität und Ablagerungen in der Fachinformation vorgegeben, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist.[14-16]

Im Jahr 2017 erfolgte eine Bewertung der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA bezüglich Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben: Sie führte dazu, dass in der Klasse der linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Zulassungen zum Ruhen kamen oder gravierende Einschränkungen der Anwendungsgebiete vorgenommen wurden.[9, 10]

In einem Update 2021 stellt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte fest, dass zwar die klinische Relevanz von Gadoliniumablagerungen noch nicht sicher belegt ist, jedoch neue tierexperimentelle Ergebnisse diese stützen und weitere Studien sowie auch regulatorische Maßnahmen begründen.[4]

Insgesamt besteht ein relevanter ungedeckter medizinischer Bedarf für neue diagnostische Kontrastmittel für die MRT, um einerseits eine relevante diagnostische Verbesserung zu erreichen und andererseits eine optimale Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.[3] Die EMA stellt in ihrer Bewertung von Gadopiclenol 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.”[18]*

### *Neues Diagnostikum Gadopiclesol*

Gadopiclesol ist zugelassen:

*„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.“[1]*

Gadopiclesol ist ein makrozyklisches GBCA, das sich durch eine sehr hohe r1-Relaxivität (und r2-Relaxivität) auszeichnet, die im Vergleich zu anderen verfügbaren GBCAs mindestens zweifach höher ist, unabhängig von der Magnetfeldstärke.[12] Im Detail werden die Relaxivitätswerte im Vergleich zu anderen makrozyklischen Kontrastmitteln in Modul 2 dargestellt. Aufgrund seiner hohen Relaxivität kann Gadopiclesol im Vergleich zu anderen unspezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln mit einer deutlich reduzierten Gadolinium-Dosis verabreicht werden, während es die gleiche Kontrastverstärkung bewirkt. Die empfohlene Gabe liegt für alle Indikationen bei 0,05 mmol/kg Körpergewicht [1], was zu einer deutlichen Reduzierung mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis an Gadolinium– im Vergleich zu der heute üblichen Dosierung makrozyklischer MRT-Kontrastmittel – führt.

Weiterhin besteht für Gadopiclesol eine besonders hohe Dissoziations-Halbwertszeit von 20 ( $\pm 3$ ) Tagen [3] und es ist dialysierbar.[19] Aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur weist Gadopiclesol eine hohe kinetische Stabilität auf: Damit besteht ein geringeres Potenzial zur Freisetzung von freiem Gadolinium als bei anderen GBCA.[12, 20-22] Zusammenfassend weist Gadopiclesol 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 geringere Belastung mit Gadolinium reduziert das Risiko für unerwünschte klinische Auswirkungen von Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium in Gehirn sowie Organen und anderen Geweben.

Schließlich ist eine Verwendung von weniger Gadolinium, das ins Trinkwasser gelangen kann, auch aus Umwelt-Gesichtspunkten relevant und wünschenswert.[23]

Dabei kommt es zu keinerlei Einschränkung der diagnostischen Bildqualität (siehe Modul 4A).

*Deckung des (therapeutischen) Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel bzw. Diagnostikum*

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei MRT-Kontrastmitteln liegt primär darin, eine relevante diagnostische Verbesserung zu erreichen und andererseits eine optimale Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Mit den bildgebenden Eigenschaften von Gadopiclenol kann mit deutlich reduzierter Gadolinium-Dosis eine vergleichbare Wirksamkeit und kurzfristige Verträglichkeit erzielt werden. Zudem weist Gadopiclenol eine hohe Stabilität und Dialysierbarkeit auf [3, 19], was weiter zur Sicherheit der Patienten beiträgt. Die deutliche Reduzierung mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis an Gadolinium führt zu einer verbesserten Langzeitverträglichkeit hinsichtlich NSF und weiteren unerwünschten klinischen Auswirkungen der Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium im Körper. Gadopiclenol erfüllt damit die Anforderung der Fachgesellschaft ESUR [6] und der EMA [18], die Gadoliniumdosis auf ein Minimum zu reduzieren – ohne Verlust an Bildqualität. Im Vergleich zu den heute eingesetzten, zugelassenen makrozyklischen diagnostischen MRT-Kontrastmitteln wird so eine relevante Verbesserung erreicht.

In der folgenden Abbildung werden diese Aspekte graphisch überblicksweise dargestellt:

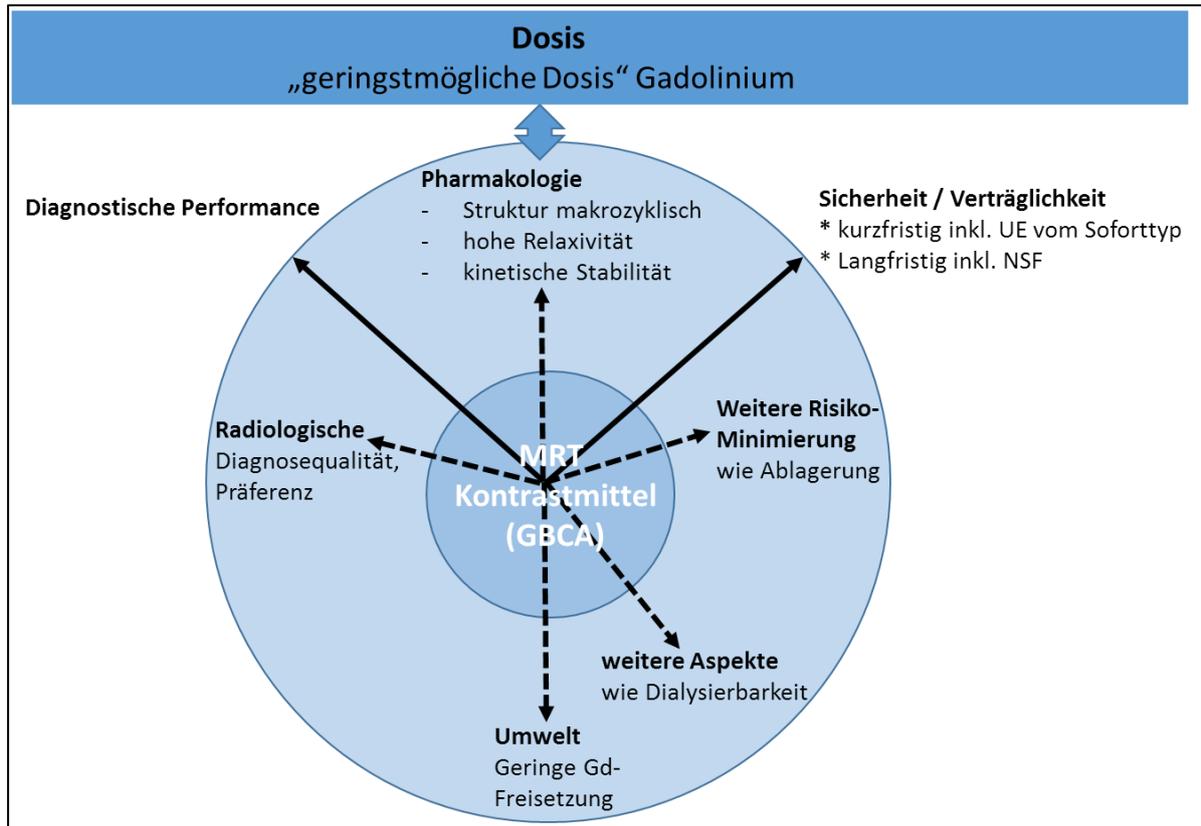


Abbildung 1: Wichtige Aspekte bei GBCA

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Datenlage für Deutschland zur Durchführung der MRT mit Kontrastmittel ist trotz hoher Versorgungsrelevanz und dem Vorhandensein von detaillierten Qualitätssicherungsvorgaben (siehe Tabelle 3-1) beschränkt. Drei wesentliche spezifische Publikationen werden einleitend hier kurz aufgeführt:

Im Jahr 2011 hat ein Barmer-Bericht [13] die MRT-Diagnostik untersucht, die ambulant und stationär an einem großen Versichertenkollektiv durchgeführt wurde: Diese kassenspezifischen Daten wurden dort auch auf die Gesamtbevölkerung (81,87 Mio. Einwohner im Jahr 2009) hochgerechnet. Für das Datenjahr 2009 ergaben sich so eine Anzahl von 7.890.294 MRT Untersuchungen ambulant und 1.515.548 stationäre Untersuchungen. Letztere stimmen – als Validierung angegeben – weitgehend mit den 1,4 Millionen stationär in der DRG-Statistik berichteten Untersuchungen überein. Bei den Regionen der MRT spielten im Bericht 2011 Untersuchungen des Kopfes, der Wirbelsäule und der Extremitäten mit jeweils rund 30% in der Stichprobe des Jahres 2009 die größte Rolle.[13] Alters- und geschlechtsübergreifend wurden zum damaligen Zeitpunkt durchschnittlich 1,34 Untersuchungen im Sinne von Abrechnungs- oder OPS-Ziffern bei den innerhalb eines Jahres mindestens einmalig betroffenen Personen erfasst. Angaben explizit zur Frage der Kontrastmittelnutzung finden sich nicht.[13]

Für das Datenjahr 2012 hat das Deutsche Krankenhausinstitut e.V. basierend auf einer Kombination aus Primärerhebungen, Sekundärdatenanalysen und Hochrechnungen spezifische Analysen für den stationären Bereich zur bildgebenden Diagnostik veröffentlicht.[24] Dieser Bericht gibt für 2012 rund 1,7 Millionen MRT stationär an, wobei hierzu die OPS-Kodes (3-800 bis 3-84x) aufgelistet wurden.[24]

Daten bis zum Jahr 2019 werden in einer weiteren, 2021 erschienenen Publikation sowohl zu stationären als auch ambulanten MRT-Untersuchungen dargestellt.[4] Dabei wird in der Publikation festgestellt, dass seit 2016 kein deutlicher Anstieg im stationären Bereich mehr besteht: Für das letzte berichtete Jahr 2019 werden rund 2 Millionen stationäre MRT-Untersuchungen angegeben, bei einem Anteil von rund 40% davon mit Kontrastmitteln. Im ambulanten Bereich zeigte sich eine im Verlauf stetige Zunahme bis zu 10 Millionen Untersuchungen für das letzte berichtete Jahr 2018.[4]

### *Inzidenz und Prävalenz*

Das Diagnostikum Gadopiclesol wird im Rahmen einer Magnetresonanztomographie gegeben, „wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann“.[1] Entsprechend ist die Fallzahl der MRT (mit Kontrastmittel) die für das Anwendungsgebiet entscheidende Zielgröße. Diese jährliche Fallzahl kann als „Inzidenz“ verstanden werden.

Die Angabe einer „Prävalenz“ erfolgt nur ergänzend: Diese kann verstanden werden als Anzahl von untersuchten Patienten mit mindestens einer MRT und lässt sich aus der durchschnittlichen Anzahl von Untersuchungen je Patient näherungsweise abschätzen (z. B. alters- und geschlechtsübergreifend durchschnittlich 1,34 Untersuchungen je Patient [13]). Die Aussagekraft einer solchen „Prävalenz“ ist jedoch beschränkt. Sie ist von vielen Einflussfaktoren wie der Erkrankung, der Rolle der MRT im diagnostischen und therapeutischen Pfad oder auch der Verfügbarkeit für und Inanspruchnahme durch Patienten abhängig.

In Abschnitt 3.2.4 wird die Zielpopulation für Deutschland im Detail hergeleitet, basierend auf publizierten Daten für Deutschland (einschließlich einer Kombination aus Primärerhebungen, Sekundärdatenanalysen und Hochrechnungen für den stationären Bereich wie in [24]), ergänzt durch eine systematische Literatursuche nach Veröffentlichungen zur Epidemiologie, und der Analyse spezifischer Versorgungs-Daten durch das WIdO. Es wurden ausschließlich spezifische Analysen für Deutschland und explizit keine internationalen Zahlen herangezogen, da gut bekannt ist, dass deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern bestehen.[13] Besonderes Augenmerk wurde auf möglichst hohe Validität der Daten gelegt, um belastbare Aussagen für die deutsche Bevölkerung treffen zu können.

Anhand dieser Methodik wurde auf der Basis der vorliegenden Evidenz eine obere und untere Grenze für die Zielpopulation von Gadopiclesol ermittelt. Die genaue Methodik der jeweiligen Ansätze, eine Beurteilung der jeweiligen Ansätze hinsichtlich Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen sowie ihre Ergebnisse zur Ermittlung der Gesamt-Patientenpopulation werden weiter unten in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

### Anmerkungen zur Methodik „Zahl diagnostischer Untersuchungen“ vs. „Arzneimittel-Analyse“:

Die gewählte Methodik trägt den Besonderheiten der Diagnostika Kontrastmittel für die MRT Rechnung: Denn anders als bei therapeutischen Arzneimitteln kann nicht von Verordnungsdaten ausgegangen werden. Denn es bestehen verschiedene Distributions- und Erstattungsmodelle für Kontrastmittel, insbesondere:

- Ambulant erfolgt die Versorgung für Kontrastmittel nur zu einem geringen Anteil als übliche „Verschreibung“ auf Rezept. Nach §47(1) Arzneimittelgesetz (AMG) kann eine

Abgabe direkt vom pharmazeutischen Unternehmen an Krankenhäuser und Ärzte erfolgen, was regelhaft erfolgt.

- Regelhaft erfolgt der Einkauf durch die Ärzte und die Abrechnung durch regional für alle GKV-Versicherte gültige Verträge mit Kostenpauschalen, unter Angabe spezifischer Symbolnummern. Die Details der Modelle unterscheiden sich je nach Region.
- Viele Präparate sind gar nicht über den Großhandel beziehbar und für einige ist kein Apothekenverkaufspreis gelistet, sondern nur der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers / Herstellerabgabepreis (siehe auch Abschnitt 3.3.3 ff.).

Entsprechend sind Abfragen wie über ATC-Verordnungen nur schwer verwertbar und haben kaum Aussagekraft für die gesamte Versorgungslandschaft (z. B. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>; Daten und Link überprüft 05.01.2024; Suche mit ATC-Code „V08CA“ paramagnetische Kontrastmittel). Beispielsweise macht der Arzneiverordnungsreport gar keine Angaben zu diagnostischen Kontrastmitteln für die MRT.[25] Der Arzneimittel-Atlas gibt für die ATC-Gruppe „V“ nur an: „V03 Alle übrigen therapeutischen Mittel“. Es findet sich keine Angabe zu „V08“ (<https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/v03-alle-uebrigen-therapeutischen-mittel/verbrauch/>; Daten und Link überprüft 05.01.2024). Es liegt die Besonderheit vor, dass Gadopiclenol - wie alle Präparate der ATC-Gruppe V08CA - ein reines Diagnostikum, und eben kein therapeutisches Arzneimittel ist.[1]

### Entwicklung der stationären MRT-Untersuchungen im Zeitverlauf

Die unter stationären Bedingungen erbrachten Leistungen werden regelmäßig veröffentlicht und sind qualitätsgesichert. Basierend auf den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten OPS-Zahlen wurde die Anzahl der stationär durchgeführten MRTs analysiert, wobei dieser Ansatz mit veröffentlichter Literatur übereinstimmt [4, 13, 24]. Alle OPS-Codes für die MRT, die nicht explizit „nativ“ beinhalten wurden als mit Kontrastmittel betrachtet, siehe Detaildarstellung der Methodik in Abschnitt 3.2.6. Insgesamt zeigt sich damit folgender Verlauf stationärer MRT über die Jahre:

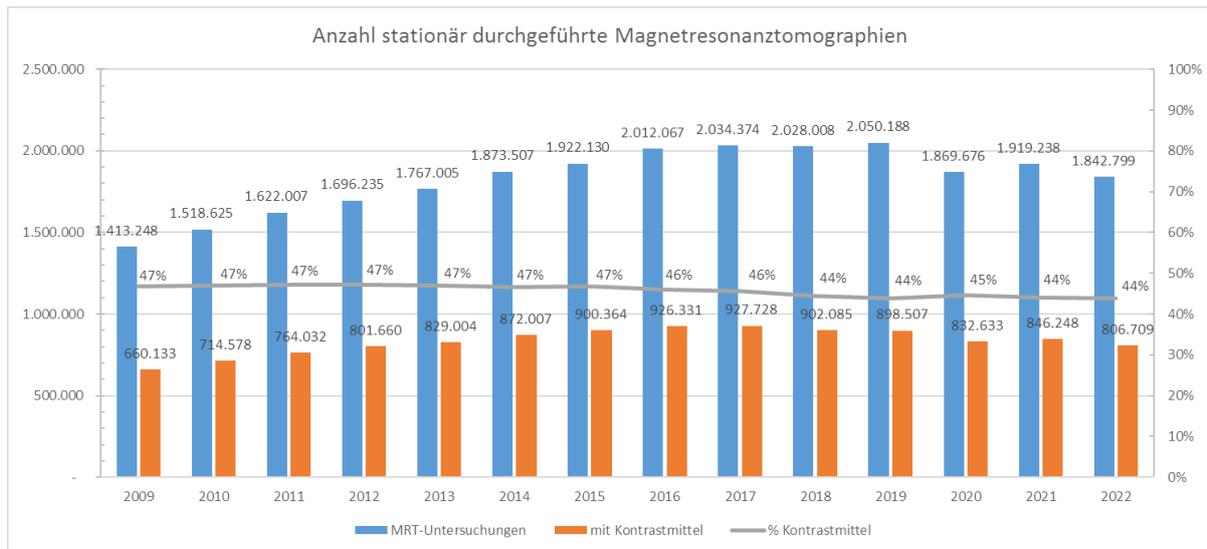


Abbildung 2: Stationär durchgeführte MRT nach OPS-Kodes

Quelle: DRG-Statistik „Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie)“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt

([https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung\\_language=de&query=OPS#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=OPS#abreadcrumb); Daten und Link überprüft 05.01.2024)

Auffällig ist, dass seit dem Jahr 2016 die Anzahl von MRTs unter stationären Bedingungen stabil ist und seit dem Jahr 2020 rückläufig. Auch nimmt der Anteil von MRT mit Kontrastmittel leicht im Zeitverlauf ab, und liegt im Jahr 2022 wie 2021 bei rund 44% aller stationär durchgeführten MRT-Untersuchungen.

### Alters- und Geschlechtsverteilung

Aussagen zur Alters- und Geschlechtsverteilung liegen für die stationären MRTs differenziert vor und werden daher exemplarisch dargestellt:

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigen sich im Datenjahr 2022 keine relevanten Unterschiede bei den durchgeführten MRTs insgesamt bzw. mit Kontrastmittel:

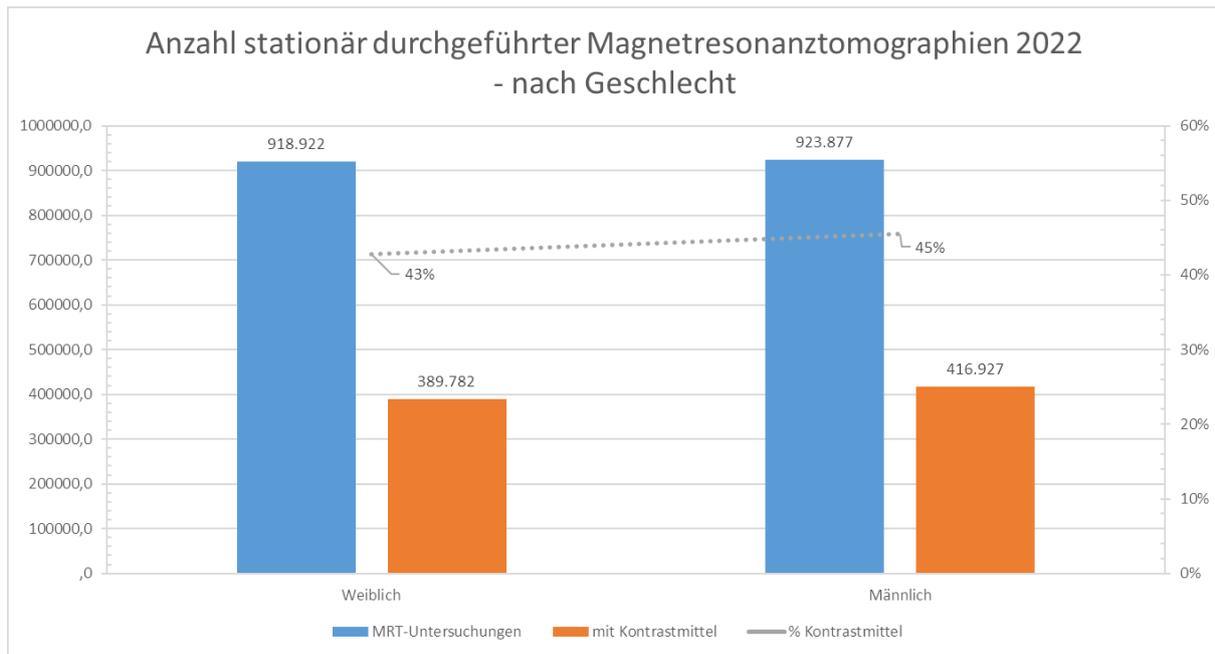


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung stationär durchgeführter MRT nach OPS-Kodes

Quelle: DRG-Statistik „Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie)“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt

([https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung\\_language=de&query=OPS#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=OPS#abreadcrumb);  
Daten und Link überprüft 05.01.2024)

Hinsichtlich der Altersverteilung nimmt jenseits der 65- bis 70-Jährigen der Anteil von MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel ab, während die Gesamtzahl von MRTs bis zur Altersgruppe 80-85 Jahre zunimmt:

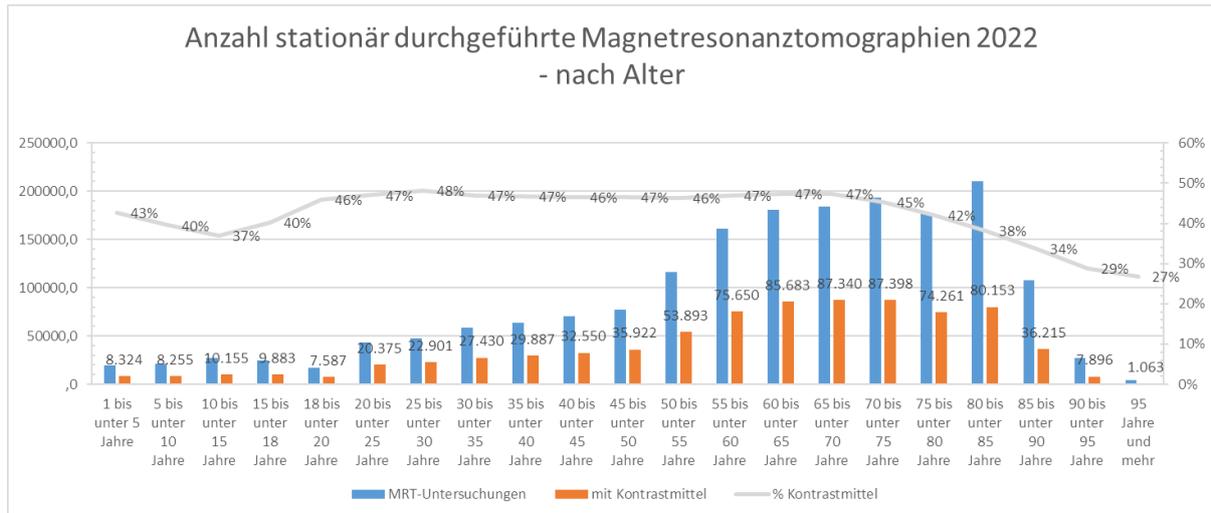


Abbildung 4: Altersverteilung stationär durchgeführter MRT nach OPS-Kodes

Zahlenangabe für die Anzahl von MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel nach Alter absolut und als Anteil der je Alter durchgeführten MRTs.

Quelle: DRG-Statistik „Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie)“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt

(<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung=language=de&query=OPS#breadcrumb:> Daten und Link überprüft 05.01.2024)

Diese dargestellten stationären MRT-Daten entsprechen dabei gut den älteren Analysen über alle Versorgungssektoren in der Barmer-Analyse für das Datenjahr 2009.[13]

### Entwicklung der ambulanten MRT-Untersuchungen im Zeitverlauf

Die unter ambulanten Bedingungen erbrachten Leistungen werden nur unvollständig veröffentlicht. Insbesondere konnten keine deutschlandweiten, differenzierten Leistungsdaten identifiziert werden, wie auch in der Veröffentlichung [4] festgestellt wird. Aus verschiedenen Datenquellen lässt sich jedoch das unten dargestellte Bild ableiten: Insbesondere liefert die vom WIdO veröffentlichte Frequenzstatistik der letzten Jahre eine aktuelle Datenlage. Somit ergibt sich für die ambulanten MRT-Untersuchungen (basierend auf ambulanten Abrechnungsdaten) das folgende Bild im Zeitverlauf:

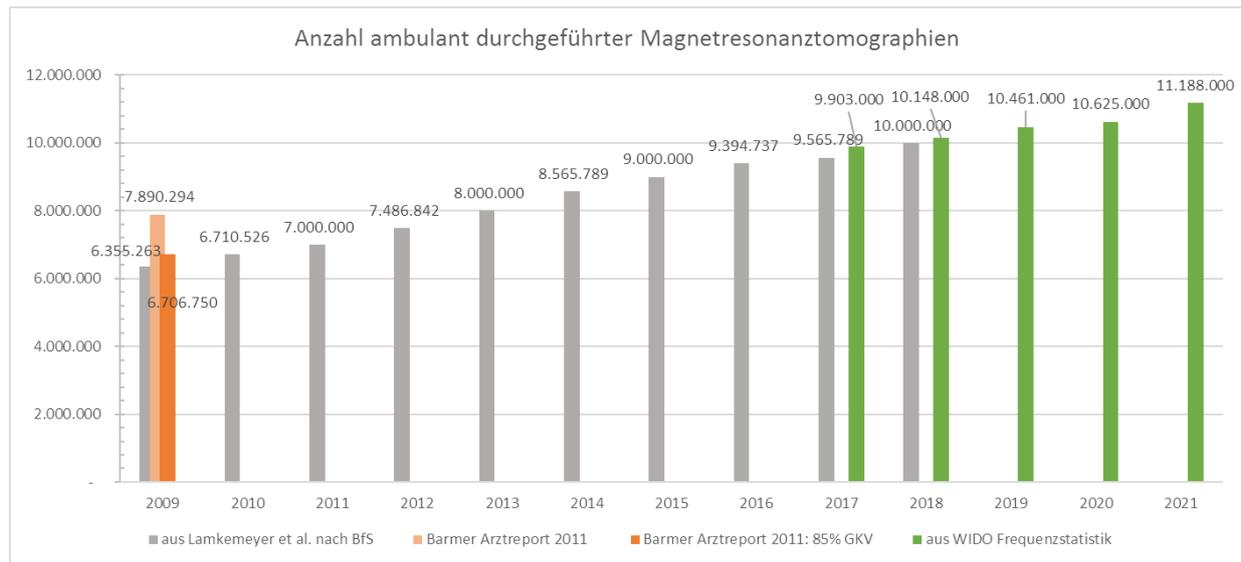


Abbildung 5: Ambulant durchgeführte MRT (nach EBM-Abrechnungen)

Quellen: Barmer Arztreport 2011 für Datenjahr 2009 [13];

Lankemeyer et al (zitiert Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) als Quelle) [4];

WIdO Frequenzstatistik der Jahre 2017 bis 2021 („34.04. Magnet-Resonanz-Tomographie“), veröffentlicht durch das WIdO (<https://wido.de/forschung-projekte/ambulante-versorgung/gkv-frequenzstatistik/>; Daten und Link überprüft 05.01.2024)

Die von der Barmer-Krankenkasse durchgeführte Analyse ist in Abbildung 5 für das Jahr 2009 doppelt dargestellt: Neben den in der Veröffentlichung [13] berichteten, für die deutsche Gesamtpopulation hochgerechneten Zahlen, wurde zusätzlich näherungsweise ein mit 85% auf die GKV adjustierter Wert errechnet. Damit stimmt die Gesamtzahl der MRT-Untersuchungen dann weitgehend mit den in [4] veröffentlichten Zahlen überein. Als Quelle der Veröffentlichung ist dort das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) angegeben.[4] Werte für die Jahre 2017 und 2018 liegen auch in der aktuellen WIdO Frequenzstatistik für die GKV vor: Mit 9,9 (WIdO) versus 9,6 Millionen im Jahr 2017 und 10,1 (WIdO) versus 10,0 Millionen besteht hier eine gute Übereinstimmung. Für das Jahr 2021 gibt die WIdO-Frequenzstatistik - nach kaum Änderungen in 2019 und 2020 - einen Wert von 11,188 Millionen ambulant abgerechneter MRT-Untersuchungen an. Für eine Differenzierung nach Untersuchungen mit Kontrastmittel konnte keine veröffentlichte spezifische Datenquelle für ambulante Untersuchungen identifiziert werden. Es erfolgte daher eine Datenanfrage an das WIdO.

Das WIdO stellte freundlicherweise auf Anfrage die Frequenzstatistik auch detailliert nach EBM-Ziffern aufgeschlüsselt zur Verfügung. Diese wird in der folgenden Tabelle für das komplett vorliegende Behandlungsjahr 2021 (Quartale 1 bis 4 kumuliert) nach EBM-Ziffern aufgeschlüsselt dargestellt:

Tabelle 3-2: GKV-Frequenzstatistik (MRT) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für 2021

		Frequenz	errechnete
EBM-Nr.	EBM-Bezeichnung	Jahr	Summen
		2021	2021
34410	MRT-Untersuchung des Neurocraniums	1.517.282	
34411	MRT-Untersuchung von Teilen der Wirbelsäule	3.021.704	
34420	MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels	41.127	
34421	MRT-Untersuchung der Schädelbasis	75.362	
34422	MRT-Untersuchung der Halsweichteile	105.287	
34430	MRT-Untersuchung des Thorax	39.214	
34431	MRT-Untersuchung der Mamma	32.436	
34440	MRT-Untersuchung des Oberbauchs	208.277	
34441	MRT-Untersuchung des Abdomens	182.367	
34442	MRT-Untersuchung des Beckens	273.777	
34450	MRT- Untersuchung der Extremitäten außer der Hand, des Fußes	2.669.010	<b>Summe ohne KM:</b>
34451	MRT-Untersuchung der Hand, des Fußes und/oder deren Teile	775.980	<b>8.941.823</b>
34452	Weitere Sequenzen nach Kontrastmitteleinbringung	1.704.621	
34470	MRT-Angiographie der Hirngefäße gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	373.849	
34475	MRT-Angiographie der Halsgefäße gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	38.114	
34480	MRT-Angiographie der thorakalen Aorta und ihrer Abgänge und/oder ihrer Äste (Truncus brachiocephalicus, A. subclavia, A. carotis communis, A. vertebralis) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	5.204	
34485	MRT-Angiographie der abdominalen Aorta und ihrer Äste 1. Ordnung gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	26.044	
34486	MRT-Angiographie von Venen gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	13.148	
34489	MRT-Angiographie der Becken- und Beinarterien (ohne Fußgefäße) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V	48.592	<b>Summe mit KM:</b>

34490	MRT-Angiographie der Arterien und armversorgenden Arterien und einschließlich/oder Cimino-Shunt (ohne Handgefäße) gemäß den Qualitätssicherungsvereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V		<b>2.210.255</b>
[34492]	Weitere Sequenzen nach Kontrastmitteleinbringung		[33.874]
		<b>Summe gesamt:</b>	<b>11.152.078</b>
<p>EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab          KM = Kontrastmittel          MRT = Magnetresonanztomographie</p> <p>Ziffer in Klammern „[,]“ nicht bei der Summenbildung berücksichtigt, da Zuschlagsziffer.          Quelle: Detailanalyse freundlicherweise bereitgestellt durch das WIdO 2023 [26] für die Daten der GKV-Frequenzstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.</p>			

Hieraus ergeben sich 2.210.255 ambulant mit Kontrastmittel abgerechnete EBM-Ziffern, d. h. Fälle im Jahr 2021. Dabei ist zu beachten, dass die EBM-Ziffer 34452 zusätzlich zu MRT ohne Kontrastmittel abgerechnet wird, also hier den – häufigen – Fall abbildet, dass ein natives MRT mit Kontrastmitteleinbringung ergänzt wird. Eine Besonderheit ist die EBM-Ziffer 34492, die laut Leistungslegende „nur mit Begründung berechnet werden“ darf, und einen Zuschlag zur EBM-Ziffer 34470 für weitere Sequenzen darstellt. Deshalb wird die EBM-Ziffer 34492 bei der Summenbildung nach Patienten nicht berücksichtigt.

Es ergeben sich für das Jahr 2021 insgesamt 8.941.823 über den EBM abgerechnete MRT-Untersuchungen ohne Kontrastmittel und 2.210.255 EBM-Abrechnungen, die Kontrastmitteleinbringung bedingen. Damit beträgt der Anteil der Kontrastmittलगaben 19,82%.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Bei den MRT-Untersuchungen im Zeitverlauf zeigt sich seit 2016 kein relevanter Anstieg mehr im stationären Bereich [4]: Aus Abbildung 2 ist für die letzten Jahre, insbesondere 2020 und 2021 sogar eine leichte Abnahme erkennbar, die möglicherweise durch Sondersituationen wie die COVID-19-Pandemie begründet ist. Insgesamt ergibt sich aus der historischen Entwicklung der letzten Jahre kein Anhaltspunkt für eine relevante Änderung in den zukünftigen Jahren.

Die ambulanten MRT-Untersuchungen zeigten bis 2018 eine deutliche Zunahme über die Zeit (Abbildung 5), nach einer Stabilisierung in 2020 dann im Jahr 2021 wieder eine Zunahme (5% versus 2020 bzw. 7% versus 2019). Die mittlere Zunahme über die dargestellten 12 Jahre von

2009 bis 2021 beträgt 6,3% jährlich. Entsprechend erscheint eine Zunahme der MRT-Untersuchungen in dieser Größenordnung auf der Basis der bisherigen Fallzahlentwicklung grundsätzlich plausibel. Inwieweit dies zu einer Erhöhung der Untersuchungszahl mit Kontrastmittel führt, ist unklar: Über die letzten Jahre war der Anteil von Untersuchungen mit Kontrastmittel rückläufig (siehe Abbildung 2).

Der Anteil von Untersuchungen mit Kontrastmittel liegt derzeit bei rund 44% bei den stationären Untersuchungen (Abbildung 2), bei den ambulanten Untersuchungen gemäß Abrechnungsdaten bei knapp 20% (Tabelle 3-2). Größere Änderungen beim Anteil sind eher nicht zu erwarten, zumal vor dem Hintergrund der über längerfristige historische Zeiträume geringen Änderungen und nur beschränkten Demographie-Effekte (siehe Altersverteilung in Abbildung 4).

Weitere Effekte wie Zuwanderung und Bevölkerungsentwicklung können natürlich die Fallzahl in Zukunft beeinflussen. Größere Änderungen sind hier jedoch gemäß der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes bei moderaten Varianten nicht zu erwarten (Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen „G2“, „L2“, „W1“ oder „W2“; Daten und Link überprüft 05.01.2024). Inwieweit insbesondere ein Szenario mit hohem Wanderungssaldo („W3“) auftritt und auch die Fallzahl beeinflusst, ist heute nicht ausreichend sicher einzuschätzen, weshalb von keiner relevanten Beeinflussung durch die demographische Entwicklung für die nächsten Jahre ausgegangen wird.

### Erwartete Entwicklung der Fallzahlen

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung ist nur im ambulanten Bereich eine Änderung der Fallzahlen grundsätzlich plausibel: Die Fallzahl im stationären Bereich ist seit mehreren Jahren stabil bzw. leicht rückläufig. Eine gewisse Steigerung der Gesamtzahl durch mehr ambulante Untersuchungen ist jedoch plausibel. Für eine detaillierte Schätzung – spezifisch der Kontrastmitteluntersuchungen – für die nächsten Jahre liegen keine ausreichenden Daten vor, weshalb an dieser Stelle hierzu keine Darstellung erfolgt. In Abschnitt 3.2.4 wird dieser Faktor jedoch bei der Spannenbildung berücksichtigt.

### Überblick Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die oben abgeleiteten epidemiologischen Rahmencahlen hier tabellarisch im Überblick für Deutschland zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Überblick Epidemiologie Fallzahlen (Inzidenz, Prävalenz)

	Patientenzahl Deutschland	Quelle
<b>Fallzahl pro Jahr („Inzidenz“)</b>		
Fallzahl in 2022 stationäre MRT-Untersuchungen	1.842.799	Abbildung 2
Fallzahl in 2022 stationäre MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel	806.709 (Anteil 44% der stationären Untersuchungen)	Abbildung 2
Fallzahl in 2021 ambulante MRT-Untersuchungen	11.152.078	Abbildung 5, Tabelle 3-2
Fallzahl in 2021 ambulante MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel	2.210.255 (Anteil 19,8% der ambulanten Untersuchungen)	Tabelle 3-2
Geschlechtsverteilung	Bei stationären MRT-Untersuchungen weitgehend ausgeglichen	Abbildung 3
Altersverteilung	Jenseits der 65 bis 70 Jahre abnehmender Anteil von MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel.	Abbildung 4
<b>„Prävalenz“</b>		
„Prävalenz“, d.h. GKV-Versicherte mit MRT-Untersuchung	7,19% der Versicherten mit mindestens einer MRT pro Jahr, 1,34 Untersuchungen je Patient	[13]
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung MRT = Magnetresonanztomographie		

Die „Prävalenz“ kann aus den berichteten Untersuchungszahlen ermittelt werden, indem 1,34 Untersuchungen je Patient angenommen werden: Die mittlere Untersuchungszahl je Patient war 2009 im Detail aus Versichertendaten ermittelt worden.[13] Im Mittel erhielten 7,19% der Versicherten mindestens eine MRT pro Jahr.[13]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	3.313.797 bis 3.819.316 Untersuchungen pro Jahr	2.892.945 bis 3.334.263 Untersuchungen pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben in Tabelle 3-4 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 überblicksweise dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland die Fallzahl der MRT und MRT mit Kontrastmittel basierend auf verschiedenen für Deutschland spezifischen Datenquellen abgeleitet. Hieraus ergibt sich die Zielpopulation wie im Folgenden dargestellt:

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV werden über mehrere Schritte ermittelt, die in der nachfolgenden Tabelle 3-5 zusammengefasst werden.

Tabelle 3-5: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation

Schritt	Angabe [Quelle]	Ergebnis Patientenzahl
<b>1</b>	MRT-Untersuchungen stationär (2022)	1.842.799 [Abbildung 2]
	davon mit Kontrastmittel	806.709 [Abbildung 2]
<b>2</b>	davon Patienten in der GKV	87,3 % [27]
<b>3</b>	MRT-Untersuchungen ambulant mit Kontrastmittel (2021, nur GKV)	2.210.255 [Tabelle 3-2]
	mögliche Steigerung (bis 2024)	3 Jahre je 6,3% [Abbildung 5]
<b>4</b>	MRT ambulant plus stationär mit Kontrastmittel in der GKV	Schritt 2 plus Schritt 3
<b>5</b>	Zielpopulation - ohne Patienten unter 2 Jahren	Unter 2 Jahren: ca. 0,74%

#### Schritt 1 MRT-Untersuchungen stationär:

Die berichteten stationären MRT-Untersuchungen für das Jahr 2022 von 1.842.799 bzw. 806.709 mit Kontrastmittel [Abbildung 2] geben die Untersuchungszahl für alle Patienten an. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs ohne relevante Fallzahländerung über die letzten Jahre erfolgt keine Anpassung für das Jahr 2024.

#### Schritt 2 GKV-Population:

Da die OPS-Statistik alle Patienten beinhaltet, muss für die Zielpopulation auf den GKV-Anteil angepasst werden. Von 84,358845 Millionen Bundesbürgern zum 31.12.2022 waren im Jahr 2022 etwa 73,630 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [27], d. h. 87,3 %. Entsprechend ergibt sich eine MRT-Untersuchungszahl mit Kontrastmittel in der GKV von 704.257 pro Jahr.

#### Schritt 3 MRT-Untersuchungen ambulant mit Kontrastmittel:

Die berichteten ambulanten MRT-Untersuchungen für das Jahr 2021 [Abbildung 5 und Tabelle 3-2, jeweils basierend auf der WiDO Frequenzstatistik] von 11.152.078 bzw. 2.210.255 MRT-Untersuchungen pro Jahr sind bereits direkt für die GKV relevant, da sie ausschließlich auf der EBM-Abrechnung basieren. Entsprechend ist keine GKV-Anpassung mehr erforderlich.

Jedoch zeigten sich im langjährigen Mittel bei den ambulanten Fallzahlen Steigerungsraten von 6,3% je Jahr (siehe Abbildung 5 in Abschnitt 3.2.3), auch wenn diese für die letzten Jahre basierend auf den stationären Fallzahlentwicklungen unsicher sind. Es ist jedoch auch eine Verschiebung von stationären zu ambulanten Untersuchungen denkbar, so dass die stationäre Untersuchungszahlentwicklung eventuell nur diesen Effekt abbildet. Bei bestehender Unsicherheit, ob und in welchem Ausmaß die historisch beobachtete Steigerung im ambulanten Bereich auch 2022, 2023 und 2024 stattfindet, wurde letztlich eine Anpassung von 3 Jahren je 6,3% als Spannenbildung vorgenommen. Dabei ist eine Überschätzung möglich.

#### Schritt 4 Ambulante plus stationäre MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel in der GKV:

Die Zahlen für stationäre MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel (aus Schritt 2) und ambulante MRT mit Kontrastmittel aus Schritt 3 werden für die GKV-Population als Spanne addiert. Es ergeben sich 2.914.512 bis 3.359.120 Untersuchungen pro Jahr.

#### Schritt 5 Zielpopulation - ohne Patienten unter 2 Jahren:

Für Gadopichlenol besteht eine Zulassung für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren.[1] Entsprechend sind Kontrastmitteluntersuchungen bei Kindern unter 2 Jahren in der Zielpopulation nicht erfasst. Aus Abbildung 4 bzw. den Daten des Statistischen Bundesamtes ergeben sich 4.112 Untersuchungen mit Kontrastmittel unter 1 Jahr Alter und 8.633 für ein Alter von 1 bis 4 Jahren (unter 5 Jahren) für das Jahr 2021, die vereinfachend zu einem Viertel berücksichtigt werden. Somit ergibt sich ein Anteil von  $4.112 + 2.158$  Untersuchungen, somit  $6.270 / 846.248 = 0,74\%$  unterhalb der zugelassenen Altersgrenze. Nach deren Abzug ergibt sich eine Spanne von 2.892.945 bis 3.334.263 Untersuchungen pro Jahr für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Gadopichlenol.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Alle Patienten der Zielpopulation	Nicht quantifizierbar	2.892.945 bis 3.334.263 Untersuchungen pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Daten sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A wurde der Zusatznutzen von Gadopiclenol für die in Tabelle 3-6 genannte Patientengruppe bestimmt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

*Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation*

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden orientierende Recherchen von Juli 2022 bis März 2024 durchgeführt. Eine systematische Suche erfolgte nach den Kriterien der zVT-Bestimmung: Dabei erfolgte auch eine systematische Suche am 10. bzw. 11.05.2022 zu Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und Cochrane-Reviews. Eine Update-Suche erfolgte am 18. bzw. 19.01.2024.

Es wurde eine **systematische Literaturrecherche nach Evidenz-basierten systematischen Leitlinien** zur Indikation „Diagnostikum für bildgebende Magnetresonanztomogramm-Untersuchungen“ durchgeführt. Die Suche erfolgte in der bibliographischen Datenbank PubMed unter Nutzung englischer Suchbegriffe. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (ab 01.01.2017) eingeschränkt und die Recherche am 10.05.2022 durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist unten aufgeführt. Die Treffer wurden anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet.

Die PubMed-Recherche wurde am 10.05.2022 unter Nutzung des folgenden Suchstrings durchgeführt. Eine Update-Suche erfolgte am 18.01.2024, ohne relevante zusätzliche Treffer. Die Ergebnisse der Update-Suche sind in Klammern dargestellt:

Tabelle 3-7: Suchstrategie der Literatursuche Leitlinien PubMed

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	10.05.2022 (18.01.2024)	
<b>Zeitsegment</b>	01.01.2017 bis zur Gegenwart (01.01.2019 bis zur Gegenwart)	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Magnetic Resonance Spectroscopy[MeSH Terms])	219.582 (224.128)
2	((Contrast Media[MeSH Terms]) OR Contrast Agent[Title/Abstract])	102.730 (107.174)
3	(#1 AND #2)	1.871 (2.136)
4	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])	156.446 (171.436)
5	(#3 AND #4)	3 (4)
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2022/05/10"[PDAT])	3 (4)

Ergänzend wurde mit breiter Suchstrategie berücksichtigt:

7	(#1 AND #4)	120 (139)
8	(#7) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2022/05/10"[PDAT])	43 (58)

Darüber hinaus wurde am 16.01.2024 in folgenden HTA- und Leitliniendatenbanken recherchiert:

### ***Deutsche Leitlinien-Datenbanken***

- AWMF - <http://www.awmf.org>
- Leitlinien.de - <http://www.leitlinien.de>
- ÄZQ - <http://www.aezq.de>
- Arztbibliothek - <http://www.arztbibliothek.de>
- Wissensnetzwerk - <http://www.evidence.de>
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - <http://www.akdae.de>
- Bundesärztekammer - <http://www.bundesaeztekammer.de>
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) - <http://www.versorgungsleitlinien.de>
- DAHTA - <https://www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/health-technology-assessment/datenbankinformation-dahta/>

### ***Internationale Leitlinien-Datenbanken***

- ECRI Guidelines Trust <https://guidelines.ecri.org/>
- Guidelines International Network (GIN) - <https://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Turning Research Into Practice Database (Trip) - <http://www.tripdatabase.com/>
- National health service (NHS) - <http://www.nhs.uk/pages/home.aspx>
- National Institute for Health and Research - Horizon Scanning Centre (NIHR HSC) <https://www.nihr.ac.uk>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - <http://www.ahrq.gov/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) – <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) – <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – <http://www.sign.ac.uk/>
- WHO- <https://www.who.int/publications/who-guidelines>

### ***Ergänzende Quellen***

- BfArM ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de))
- EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>)
- Firmenseiten: Bayer vital [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de), Bracco [www.braccoimaging.de](http://www.braccoimaging.de), Guebert [www.guerbet.de](http://www.guerbet.de)

Es wurde weiterhin eine systematische Literaturrecherche nach **systematischen Übersichten** zur Indikation „Diagnostikum für bildgebende Magnetresonanztomogramm-Untersuchungen“ durchgeführt. Die Suche erfolgte in der bibliographischen Datenbank PubMed unter Nutzung englischer Suchbegriffe. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (ab 01.01.2017) eingeschränkt und die Recherche am 11.05.2022 durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt. Die Treffer wurden anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Extrahiert wurden nur Übersichtsarbeiten, für die die Themen nicht bereits durch Leitlinien abgedeckt waren. Eine Update-Suche erfolgte am 19.01.2024, ohne relevante zusätzliche Treffer. Die Ergebnisse der Update-Suche sind in Klammern dargestellt:

Tabelle 3-8: Suchstrategie der Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	11.05.2022 (19.01.2024)	
<b>Zeitsegment</b>	01.01.2017 bis zur Gegenwart (01.01.2019 bis zur Gegenwart)	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Magnetic Resonance Spectroscopy[MeSH Terms])	219.591 (224.133)
2	((Contrast Media[MeSH Terms]) OR Contrast Agent[Title/Abstract])	102.748 (107.186)
3	(#1 AND #2)	1.871 (2.136)
4	(((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR	739.860 (881.094)

	<p>systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND</p> <p>(literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR</p> <p>Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND</p> <p>systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR metaanaly*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND</p> <p>((evidence[tiab] AND based[tiab])))</p>	
5	(#3 AND #4)	23 (34)
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2022/05/10"[PDAT])	15 (16)

Weiterhin wurde eine systematische Suche nach **Cochrane Reviews in der Cochrane Database of Systematic Reviews** am 16.05.2022 durchgeführt. Eine Update-Suche erfolgte am 19.01.2024, ohne relevante zusätzliche Treffer. Die Ergebnisse der Update-Suche sind in Klammern dargestellt:

Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche nach Cochrane Reviews

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2022 (19.01.2024)	
<b>Zeitsegment</b>	01.01.2017 bis zur Gegenwart (01.01.2019 bis zur Gegenwart)	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees	735 (837)
2	MeSH descriptor: [Contrast Media] explode all trees	2.833 (3.274)
3	#3 contrast*	48.976 (50.007)
4	#2 OR #3	48.976 (50.007)
5	#4 AND #1	45 (56)
6	#5 with Cochrane Library publication date from January 2017 to present	0 (0)

Um jeweils weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Quellen und den jeweils zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Die zitierte Primärliteratur in gefundenen Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls herangezogen.

*Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

*Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Zunächst erfolgten von 01/2023 bis 03/2024 mehrere orientierende Literatursuchen nach relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz zu erhalten. Die Literaturdatenbank Medline wurde anhand der Suchbegriffe „incidence“, „prevalence“, „epidemiology“, „demography“, „frequency“ in Verbindung mit den Schlagwörtern „magnet resonance“ oder „MRT“ oder „MRI“ oder „imaging“ durchgeführt, wobei jeweils nach „Germany“ bzw. deutschen Institutionen bei den Autorangaben gefiltert wurde.

Weiterhin erfolgten im selben Zeitraum Hand-Suchen in der Suchmaschine „Google“ sowie „DuckduckGo“ mit deutschen Suchtermini „Magnetresonanz“ oder „Bildgebung“ oder „MRT“ und „Häufigkeit“ oder „EBM“ oder „Anzahl“.

Spezifische Webseiten für Deutschland wurden, durchsucht, insbesondere (16.01.2024):

- Webseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) und IQWIG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de))
- Webseiten des IQTIQ ([www.iqtig.org](http://www.iqtig.org))
- Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) auf der Website des InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de))
- Statistisches Bundesamt (DESTATIS); GENESIS Datenbank: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung\\_language=de&query=OPS#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=OPS#abreadcrumb) (Tabellencode: 23141-0102)
- Seiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ([www.kbv.de](http://www.kbv.de))
- Seiten des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung (ZI; [www.zi.de](http://www.zi.de))
- Seiten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK, WIdO ([www.wido.de](http://www.wido.de)) mit Unterseiten, insbesondere: <https://wido.de/forschung-projekte/ambulante-versorgung/gkv-frequenzstatistik/>

- Seiten der Krankenkassen Barmer ([www.barmer.de](http://www.barmer.de)), DAK ([www.dak.de](http://www.dak.de)) und Techniker Krankenkasse ([www.dietechniker.de](http://www.dietechniker.de))
- Seiten des Verbands der Ersatzkassen e.V. (VDEK; [www.vdek.de](http://www.vdek.de))
- Seiten von IGES ([www.iges.de](http://www.iges.de)) und [www.arzneimittel-atlas.de](http://www.arzneimittel-atlas.de)
- Übersichten des Dienstleisters Statista ([www.statista.de](http://www.statista.de))

Als spezifische Quellen wurden zudem durchsucht:

- Deutsche Röntgengesellschaft Website [www.drg.de](http://www.drg.de)
- Website Radiologienetz [www.radiologie.de](http://www.radiologie.de)
- Bundesamt für Strahlenschutz [www.bfs.de](http://www.bfs.de)

Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und der OPS-Katalog des DIMDI verwendet ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 16.01.2024).

Zur Digitalisierung der in der Arbeit [4] graphisch dargestellten, aber nicht numerisch berichteten Zahlenwerte wurden nach standardisiertem Ausdruck die Werte ausgemessen und so numerisch ermittelt.

Im März 2023 erfolgte eine Anfrage beim Wissenschaftliches Institut der AOK (AOK-Bundesverband) wegen einer weiteren Differenzierung der ambulanten EBM-Abrechnungsziffern der MRT. Das WiDO stellte daraufhin freundlicherweise die Frequenzstatistik auch detailliert nach EBM-Ziffern aufgeschlüsselt zur Verfügung.[26] Die Zahlen des Behandlungsjahres 2021 wurden in Tabelle 3-2 nach Kumulierung der Quartale 1 bis 4 dargestellt und für die Ermittlung der Zielpopulationsgröße herangezogen.

Eine Anfrage 2023 beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ergab die Rückmeldung, dass dort keine geeigneten Zahlen zur MRT vorlägen.

*Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten sowie der Bestimmung des Zusatznutzens in Modul 4A.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Commission (EC). Union Register of medicinal products for human use - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Elucirem, EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 2023. [Aufgerufen am 10.01.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx\\_160987\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx_160987_de.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Qualitätsbeurteilungsrichtlinie Kernspintomographie (QBK-RL) und Aufhebung der derzeit geltenden Qualitätsbeurteilungsrichtlinie Kernspintomographie [online]. 2020. [Aufgerufen am 29.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4010/2019-10-17\\_QBK-RL\\_Neufassung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4010/2019-10-17_QBK-RL_Neufassung_BAnz.pdf).
3. Lancelot E, Raynaud JS, Desche P. Current and Future MR Contrast Agents: Seeking a Better Chemical Stability and Relaxivity for Optimal Safety and Efficacy. Invest Radiol. 2020 Sep;55(9):578-88.Epub 2020/08/11.
4. Lamkemeyer T, Sachs B, Lütkehermölle W. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Ablagerungen im Körper und Gehirn und möglicherweise damit im Zusammenhang stehende langfristige Folgewirkungen - aktueller Stand und Ausblick aus regulatorischer Sicht [online]. 2021. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2021/2-2021.html>.
5. Schieda N, van der Pol CB, Walker D, Tsampalieros AK, Maralani PJ, Woo S, et al. Adverse Events to the Gadolinium-based Contrast Agent Gadoxetic Acid: Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2020 Dec;297(3):565-72.Epub 2020/05/27.
6. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR Guidelines on Contrast Agents (V10.0 - deutsche Version) [online]. 2022. [Aufgerufen am 01.02.2024]. URL: <https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-V0-Deutsch.pdf>.
7. Bäuerle T, Saake M, Uder M. Gadolinium-based contrast agents: What we learned from acute adverse events, nephrogenic systemic fibrosis and brain retention. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2021;193(09):1010-8.
8. BfArM. Hauptinformationen für Bedienstete im Gesundheitswesen - Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und das Risiko für das Auftreten von nephrogenen systemischen Fibrosen (NSF) [online]. 2010. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI\\_rhb/2010/gadolinium\\_hauptinformation.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2010/gadolinium_hauptinformation.pdf?__blob=publicationFile&v=3).

9. BfArM. Rote Hand Brief: Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben [online]. 1.2018. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.pdf?__blob=publicationFile).

10. European Medicines Agency (EMA). EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans [online]. 2017. [Aufgerufen am 01.02.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans>.

11. Shahid I, Joseph A, Lancelot E. Use of Real-Life Safety Data From International Pharmacovigilance Databases to Assess the Importance of Symptoms Associated With Gadolinium Exposure. Invest Radiol. 2022 Apr 26.Epub 2022/04/27.

12. Robic C, Port M, Rousseaux O, Louguet S, Fretellier N, Catoen S, et al. Physicochemical and Pharmacokinetic Profiles of Gadopiclenol: A New Macrocyclic Gadolinium Chelate With High T1 Relaxivity. Invest Radiol. 2019 Aug;54(8):475-84.Epub 2019/04/12.

13. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW, (ISEG). Barmer GEK Arztreport 2011 - Schwerpunkt: Bildgebende Diagnostik [online]. 2011. [Aufgerufen am 18.03.2024]. URL: <https://www.barmer.de/presse/infotehk/studien-und-reporte/arztreporte/arztreport-2011-1065538>.

14. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002919>.

15. Bracco Imaging Deutschland GmbH. Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) ProHance® [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007062>.

16. Guerbet. Fachinformation DOTAREM [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008231>.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-187. 2022.

18. CHMP. CHMP assessment report Elucirem EMA/CHMP/488512/2023, Procedure No. EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 10.2023. [Aufgerufen am 22.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elucirem-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elucirem-epar-public-assessment-report_en.pdf).

19. Bradu A, Penescu M, Pitrou C, Hao J, Bourrinet P. Pharmacokinetics, Dialysability, and Safety of Gadopiclesol, a New Gadolinium-Based Contrast Agent, in Patients With Impaired Renal Function. *Invest Radiol.* 2021 Aug 1;56(8):486-93.Epub 2021/07/02.
20. Choi IY, Andronesi OC, Barker P, Bogner W, Edden RAE, Kaiser LG, et al. Spectral editing in (1) H magnetic resonance spectroscopy: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed.* 2021 May;34(5):e4411.Epub 2020/09/19.
21. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, Jones P, Evans P. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol.* 2022 Feb;96(2):403-29.Epub 2022/01/09.
22. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology.* 2015 Jun;275(3):783-91.Epub 2015/04/08.
23. Brünjes R, Hofmann T. Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems. *Water Res.* 2020 Sep 1;182:115966.Epub 2020/07/01.
24. Offermanns M, Löffert S. ERFASSUNG DER HÄUFIGKEIT BILDGEBENDER DIAGNOSTIK IM STATIONÄREN BEREICH - ÜBERARBEITETER ENDBERICHT - Vorhaben 3613S20020 (Deutsches Krankenhausinstitut e.V.) [online]. 2017. [Aufgerufen am 06.01.2023]. URL: [https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2017080714344/3/BfS\\_2017\\_3613S20020.pdf](https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2017080714344/3/BfS_2017_3613S20020.pdf).
25. Diercks T, Medrano FJ, FitzGerald FG, Beckwith D, Pedersen MJ, Reihill M, et al. Galectin-Glycan Interactions: Guidelines for Monitoring by (77) Se NMR Spectroscopy, and Solvent (H(2) O/D(2) O) Impact on Binding. *Chemistry.* 2021 Jan 4;27(1):316-25.Epub 2020/09/22.
26. WidO. Abrechnungsfrequenz von EBM-Leistungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung. 2023.
27. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 8.2023. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Gadopiclenol	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Einmalig	1	1 Tag (je Untersuchung)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gadobutrol	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Einmalig	1*	1 Tag (je Untersuchung)
Gadotersäure	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Einmalig	1*	1 Tag (je Untersuchung)
Gadoteridol	Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Einmalig	1*	1 Tag (je Untersuchung)
* Es sind innerhalb einer Untersuchung mehr als eine Kontrastmittelgabe möglich.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-10 werden sowohl das zu bewertende Diagnostikum Gadopiclenol als auch die Präparate der zVT aufgeführt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen basieren auf den jeweilig geltenden aktuellen Fachinformationen der dargestellten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen. Es wird von lediglich einer Gabe der zVT ausgegangen, d. h. einer Imaging-Anwendung.

Gemäß Fachinformation wird Gadopiclenol ausschließlich einmalig in der angegebenen Dosierung angewendet. „Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Gadopiclenol nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.“[1]

Laut Fachinformation ist bei der zVT teils eine wiederholte Gabe – während einer Imaging-Anwendung – bei Bedarf zulässig [2],[3],[4], was jedoch als eine Behandlung zu sehen ist. Sich aus den Detail-Vorgaben der Fachinformationen zur Dosierung ergebende Variabilität – während einer diagnostischen Imaging-Anwendung – werden bei der Dosierung (siehe Jahresverbrauch, Tabelle 3-12) berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Gadopiclenol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Einmalig	1 Tag (je Untersuchung)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Gadobutrol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Einmalig	1 Tag (je Untersuchung)
Gadotersäure	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Einmalig	1 Tag (je Untersuchung)
Gadoteridol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Einmalig	1 Tag (je Untersuchung)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Es wird von einer einmaligen MRT je Patient ausgegangen, weshalb der „Behandlungsmodus“ einmalig ein Tag ist. Davon unabhängig können innerhalb einer diagnostischen Kontrastmittelgabe mehrere Gaben möglich sein (siehe Tabelle 3-10 und Tabelle 3-12).

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Gadopiclenol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	1 Tag (je Untersuchung)	1,41 ml bis 7,77 ml  [bzw. 0,705 bis 3,885 mmol]	1,41 ml bis 7,77 ml  [bzw. 0,705 bis 3,885 mmol]  DDD = noch nicht festgelegt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gadobutrol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	1 Tag (je Untersuchung)	1,41 ml bis 23,31 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]	1,41 ml bis 23,31 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]
Gadotersäure	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	1 Tag (je Untersuchung)	2,82 ml bis 46,62 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]	2,82 ml bis 46,62 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]
Gadoteridol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	1 Tag (je Untersuchung)	2,82 ml bis 46,62 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]	2,82 ml bis 46,62 ml  [bzw. 1,41 mmol bis 23,31 mmol]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Angaben zu Dosierung und Behandlungsdauer gemäß der jeweiligen Fachinformation (siehe oben und auch Tabelle 3-11).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die gewichtsabhängigen Maße wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten das durchschnittliche Gewicht von Erwachsenen (77,7 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=13007388&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_var=0&nummer=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_hlpnr=4&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_sprache=D&p\\_news=N&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J); Link überprüft 08.01.2024).

Da das Gewicht für Kinder ab 2 Jahren für das Jahr 2021 nicht angegeben ist, wurde das durchschnittliche Körpergewicht für das letzte verfügbare Datenjahr (Mikrozensus 2017) herangezogen: Das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder von 2 bis unter 3 Jahre betrug 14,1 kg.

Weiterhin werden durchgängig die Angaben für eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel (1 Tag) angegeben, und nicht mehrere Untersuchungen auf einen Patienten hochgerechnet: Die Gesamtzahl der Untersuchungen ist durch die verwendete „Inzidenz“, als „Untersuchungen pro Jahr“ bereits abgebildet.

### Behandlung mit Gadopiclenol

Die Dosierung von Gadopiclenol beträgt *“0,1 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,05 mmol/kg Körpergewicht), um für alle Indikationen diagnostisch adäquate Kontraste zu liefern”*. [1] Im Detail gibt die Dosierungstabelle der Fachinformation das zu applizierende Volumen je Körpergewicht vor. Gemäß Dosiertabelle sind für 10 kg Körpergewicht 1 ml bzw. 0,5 mmol und für 70 kg insgesamt 7 ml bzw. 3,5 mmol Gadopiclenol empfohlen. [1] Gemäß der Formulierung *„Die empfohlene Dosis von Elucirem beträgt 0,1 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,05 mmol/kg Körpergewicht)“* [1] wurde diese exakte Dosierung für die Spannenbildung für das Gewicht zwischen 14,1 kg (Kinder 2 Jahre) und 77,7 kg (Erwachsene) herangezogen.

Eine DDD wurde bisher weder vom WIDO/BfARM noch der WHO festgelegt, so dass dazu keine Angabe erfolgen kann. [5]

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Dosierung für Gadobutrol ist für ZNS: *„Die empfohlene Dosis beim Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Das entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0-M-Lösung. Besteht trotz unauffälligem MRT-Befund ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion oder könnten genauere Informationen Auswirkungen auf die Therapie des Patienten besitzen, so kann innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Injektion eine zweite Injektion von bis zu 0,2 ml/kg KG verabreicht werden. Eine minimale Dosis von 0,075 mmol pro kg Körpergewicht (äquivalent zu 0,075 ml Gadovist pro kg Körpergewicht) kann bei ZNS-Anwendungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).“* Entsprechend wird für Erwachsene mit 77,7 kg Körpergewicht von einem Verbrauch von 0,1 ml bis 0,3 ml pro kg Körpergewicht als Obergrenze ausgegangen, so dass sich 23,31 ml Verbrauch als Obergrenze ergeben. Für Kinder ergibt sich für die Zielpopulation ab 2 Jahren bei einem Gewicht von 14,1 kg hier als Untergrenze - unter Annahme von 0,1 ml/kg für ZNS-Anwendungen:  $14,1 \text{ kg} * 0,1 \text{ ml/kg} = \sim 1,41 \text{ ml}$ . Die in der Fachinformation angegebene minimale Dosis von 0,075 mmol pro kg Körpergewicht spezifisch für ZNS-Anwendungen gilt nur für Erwachsene.

Für Gadotersäure beträgt die Dosierung für das Gehirn und Rückenmark: *„Bei neurologischen Untersuchungen kann die Dosis zwischen 0,1 bis 0,3 mmol/kg Körpergewicht (KG), entsprechend 0,2 bis 0,6 ml/kg KG, variieren. Bei Patienten mit zerebralen Tumoren kann nach Gabe von 0,1 mmol/kg KG die zusätzliche Gabe von 0,2 mmol/kg KG die Tumorcharakterisierung verbessern und die therapeutische Entscheidung erleichtern“* Weiterhin (Körper): *„Um einen diagnostisch angemessenen Kontrast zu erzielen, beträgt die empfohlene Dosierung für die intravenöse Injektion 0,1 mmol/kg KG (d. h. 0,2 ml/kg KG).“* [3] Demgemäß wird eine Spanne von 0,1 bis 0,3 mmol/kg Körpergewicht (KG), entsprechend 0,2 bis 0,6 ml/kg KG herangezogen, was bei 77,7 kg Körpergewicht 46,62 ml je Patient als Obergrenze entsprechen. Für Kinder werden 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg) empfohlen [3], so dass sich  $14,1 \text{ kg} * 0,2 \text{ ml/kg} = \sim 2,82 \text{ ml}$  als Untergrenze ergeben.

Für Gadoteridol gilt: *„Die empfohlene Dosierung zur Darstellung von pathologischen Prozessen des Gehirns, des Rückenmarks, des muskuloskelettalen Systems, des extrakraniellen und extraspinalen Gewebes, der Leber, der Brust und des Beckens beträgt 0,1 – 0,3 mmol/kg (0,2 – 0,6 ml/kg). Für gewöhnlich reicht die Standarddosis von 0,1 mmol/kg aus. Bei Patienten mit schwach kontrastierenden Läsionen (wie z. B. teilweise bei Metastasen, einigen Tumoren bzw. Entzündungen) haben sich Dosierungen von bis zu 0,3 mmol/kg als nützlich erwiesen.“* [4] Demgemäß wird eine Spanne von 0,1 bis 0,3 mmol/kg Körpergewicht (KG), entsprechend 0,2 bis 0,6 ml/kg KG herangezogen. Als Obergrenze bei 77,7 kg Körpergewicht ergeben sich damit 46,62 ml je Patient. Für Kinder werden 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg) empfohlen [4], so dass sich  $14,1 \text{ kg} * 0,2 \text{ ml/kg} = \sim 2,82 \text{ ml}$  als Untergrenze ergeben.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Gadpiclenol (Elucirem™)	730,00 € APU * (für 50 ml Injektionslösung, PZN 18424841), inkl. MwSt.: 868,70 €	868,70 € **
	146,00 € APU * (für 10 ml Injektionslösung, PZN 18424835), inkl. MwSt.: 173,74 €	173,74 € **
	109,50 € APU * (für 7,5 ml Injektionslösung, PZN 18424806), inkl. MwSt.: 130,31 €	130,31 € **
	175,00 € APU * (für 10 ml Fertigspritze, PZN 18424781), inkl. MwSt.: 208,25 €	208,25 € **
	131,25 € APU * (für 7,5 ml Fertigspritze, PZN 18424798), inkl. MwSt.: 156,19 €	156,19 € **
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Gadobutrol (Gadovist®)	6.526,00 € APU * für 10x65 ml (PZN 08854612), inkl. MwSt.: 7.765,94 €	7.765,94 € **
	522,14 € APU * für 5x7,5 ml Fertigspritze (PZN 01996852), inkl. MwSt.: 621,35 €	621,35 € **
	578,50 € APU * für 5x10 ml Fertigspritze (PZN 09292079), inkl. MwSt.: 688,42 €	688,42 € **
	867,75 € APU * für 5x15 ml Fertigspritze (PZN 08854641), inkl. MwSt.: 1.032,62 €	1.032,62 € **

Gadobutrol (Pixxoscan)	6.201,00 € APU * für 10x65 ml (PZN 18456410), inkl. MwSt.: 7.379,19 €	7.379,19 € **
	320,00 € APU * für 10x2 ml (PZN 18456367), inkl. MwSt.: 380,80 €	380,80 € **
	1.270,00 € APU * für 10x10 ml Fertigspritze (PZN 18456456), inkl. MwSt.: 1.511,30 €	1.511,30 € **
	1.725,00 € APU * für 10x15 ml Fertigspritze (PZN 18456485), inkl. MwSt.: 2.052,75 €	2.052,75 € **
Gadotersäure (Dotarem®)	499,74 € APU * für 100 ml (PZN 01501514), inkl. MwSt.: 594,69 €	594,69 € **
	62,97 € APU * für 10 ml (PZN 01501299), inkl. MwSt.: 74,93 €	74,93 € **
	107,14 € APU * für 20 ml (PZN 01501394), inkl. MwSt.: 127,50 €	127,50 € **
Gadotersäure (Dotagraf®)	4.937,00 € APU * für 10x100 ml (PZN 11047022), inkl. MwSt.: 5.875,03 €	5.875,03 € **
	629,00 € APU * für 10x10 ml (PZN 11046979), inkl. MwSt.: 748,51 €	748,51 € **
	1.060,00 € APU * für 10x20 ml (PZN 11046991), inkl. MwSt.: 1.261,40 €	1.261,40 € **
Gadotersäure (Dota-MR)	4.950,00 € APU * für 10x100 ml (PZN 13354171), inkl. MwSt.: 5.890,50 €	5.890,50 € **
	625,00 € APU * für 10x10 ml (PZN 13354113), inkl. MwSt.: 743,75 €	743,75 € **
	1.066,00 € APU * für 10x20 ml (PZN 13354159), inkl. MwSt.: 1.268,54 €	1.268,54 € **
Gadotersäure (DotaVision®)	498,78 € APU *** für 100 ml (PZN 10934206), inkl. MwSt.: 593,55 €	593,55 € **
	62,85 € APU *** für 10 ml (PZN 10934169), inkl. MwSt.: 74,79 €	74,79 € **
	106,93 € APU *** für 20 ml (PZN 10934181), inkl. MwSt.: 127,25 €	127,25 € **
Gadotersäure (Clariscan™)	5.300,00 € APU * für 10x100 ml (PZN 12570292), inkl. MwSt.: 6.307,00 €	6.307,00 € **
	377,00 € APU * für 10x5 ml (PZN 12570375), inkl. MwSt.: 448,63 €	448,63 € **
	1.200,00 € APU * für 10x20 ml (PZN 12570346), inkl. MwSt.: 1.428,00 €	1.428,00 € **
	2.750,00 € APU * für 10x50 ml (PZN 12570323), inkl. MwSt.: 3.272,50 €	3.272,50 € **
Gadoteridol (ProHance®)	639,00 € APU * für 100 ml (PZN 12406693), inkl. MwSt.: 760,41 €	760,41 € **
	88,00 € APU * für 10 ml (PZN 07307256), inkl. MwSt.: 104,72 €	104,72 € **
	320,00 € APU * für 50 ml (PZN 02566496), inkl. MwSt.: 380,80 €	380,80 € **
	137,00 € APU * für 17 ml Fertigspritze (PZN 12406687), inkl. MwSt.: 163,03 €	163,03 € **

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; APU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers, AVP: Apothekenverkaufspreis, MwSt.: Mehrwertsteuer, AMG: Arzneimittelgesetz

\* Es wird jeweils der APU angegeben, 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.

\*\* Angegeben ist APU+MwSt.

\*\*\* Es ist nur ein Taxe-Klinik-EK gelistet, der in diesem Fall dem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers entspricht.

Stand Lauer-Taxe: 15.01.2024

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-13 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben. Die im Jahr 2024 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und Großhandelszuschläge treffen nicht zu, da gemäß §47 (1) Arzneimittelgesetz (AMG) eine Abgabe direkt vom pharmazeutischen Unternehmen an Krankenhäuser und Ärzte erfolgen darf und regelhaft erfolgt.

Dies spiegelt sich darin wider, dass für Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie teilweise nur der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU, i.e. Herstellerabgabepreis) in der Lauer-Taxe gelistet ist, kein Apothekenverkaufspreis (AVP). Eine durchgängige Angabe des AVP und Berechnung von Kosten nach Rabatten (§ 130 Abs. 1 SGB V fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto)) ist daher weder möglich, noch entspricht dies der hier rechtlich und faktisch weit überwiegender Abgabe nach §47 AMG. Darüber hinaus besteht eine umfangreiche Ausschreibungspraxis, für die sich die Abgabepreise regional bzw. nach jeweiligem Vertrag unterscheiden, so dass hierzu keine Angabe möglich ist.

Die Kosten für die GKV wurden daher basierend auf dem APU zuzüglich Mehrwertsteuer (19%) berechnet.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Gadopiclenol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Keine	n.a.	n.a.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gadobutrol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Keine	n.a.	n.a.
Gadotersäure	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Keine	n.a.	n.a.
Gadoteridol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Gadopiclenol als Diagnostikum [1], wie auch für die zVT [2-4] wurde als zusätzlich notwendige GKV-Leistung gemäß Fachinformation eine Bestimmung der Nierenfunktion identifiziert, durch die regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen:

- „Nierenfunktionsstörung und nephrogene systemische Fibrose (NSF)“  
Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadopiclenol bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.“ [1]
- „Eingeschränkte Nierenfunktion“  
Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadovist bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.“ [2]
- „Eingeschränkte Nierenfunktion“  
Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Dotarem bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.“ [3]
- „Eingeschränkte Nierenfunktion“  
Es wird empfohlen, vor der Anwendung von ProHance bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.“[4]

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen aufgrund der Erkrankung) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.[6]

Auch wenn 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 die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen, da sich hierdurch Kostenunterschiede prozentual zueinander ändern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Ausschluss Nierenfunktionsstörung durch Labortests	0,40 €
n.a.=nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bestimmung des Kreatinin-Wertes, enzymatisch ist nach EBM-Ziffer 32067 mit 0,40 € bewertet.[7] Dies stellt die Untergrenze des in den Fachinformationen empfohlenen Ausschlusses einer „Nierenfunktionsstörung durch Labortests“ dar.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Gadopiclenol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Ausschluss Nierenfunktionsstörung durch Labortests	0,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Gadobutrol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Ausschluss Nierenfunktionsstörung durch Labortests	0,40 €
Gadotersäure	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Ausschluss Nierenfunktionsstörung durch Labortests	0,40 €
Gadoteridol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	Ausschluss Nierenfunktionsstörung durch Labortests	0,40 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Gadopiclenol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	24,50 € bis 135,00 € *	0,40 €	-	24,90 € bis 135,40 € *
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Gadobutrol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	38,08 € bis 344,21 € *	0,40 €	-	38,48 € bis 344,61 € *
Gadotersäure	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	44,86 € bis 327,13 € *	0,40 €	-	45,26 € bis 327,53 € *
Gadoteridol	Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie	104,72 € bis 380,80 € *	0,40 €	-	105,12 € bis 381,20 € *
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung					
* 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.					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten je Patient wurde jeweils eine diagnostische Untersuchung mit Kontrastmittel zugrunde gelegt. Diese Kosten sind auch als Jahrestherapiekosten ausgewiesen.

Zu Berechnung wurden die in Tabelle 3-13 angegebenen Packungspreise verwendet und mit dem in Tabelle 3-12 angegebenen Verbrauch pro Patient gemäß Fachinformation die Kosten für die GKV berechnet. Hierbei wurde – analog der Berechnung bei „Dauertherapien“ einer chronischen Erkrankung – für die einmalige diagnostische Kontrastmittelgabe angenommen, dass im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte (bzw. wirtschaftlichste) Packungsgröße zum Einsatz kommt.

Es wurde dann kein Verwurf bei Packungen angesetzt, sofern dies gemäß Fachinformation zulässig ist. Explizit gilt für die Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses gemäß Fachinformation/SmPC:

- Gadopicolenol (Durchstechflaschen): in 4.2 Fachinformation: keine Vorgabe; in 6.3 Fachinformation: *„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.“ [1]*

- Gadobutrol (Durchstechflasche): in 4.2 Fachinformation *„Das in einem Untersuchungsvorgang nicht verbrauchte Kontrastmittel ist zu verwerfen“*; in 6.3 Fachinformation: *„Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen. Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität während der Anwendung konnte für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20 – 25 °C nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.“ [2]*

(Patronen): in 4.2 Fachinformation *„Die Gabe von Kontrastmitteln sollte von qualifiziertem Personal mit den geeigneten Methoden und Geräten durchgeführt werden. Bei allen Injektionen, die mit der Anwendung von Kontrastmitteln verbunden sind, müssen sterile Arbeitstechniken angewendet werden. Das Kontrastmittel muss mit Hilfe eines Injektors vom Typ MEDRAD Spectris® appliziert werden. Die Vorgaben des Geräteherstellers sind zu beachten.“*; in 6.3 Fachinformation: *„Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen. Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität während der Anwendung konnte für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20 – 25 °C nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird es nicht*

*sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.*“[8]

- Gadotersäure (Durchstechflasche für Mehrfachentnahme): in 4.2 Fachinformation: *„Der Gummistopfen darf nur einmal mit einer dafür bestimmten Entnahmevorrichtung (Spike) durchstoßen werden. Die Entnahmevorrichtung muss über folgende Eigenschaften verfügen: Trokar, steriler Luftfilter, Luer-Anschluss sowie einen Verschlussstopfen. Sie kann in Verbindung mit einer sterilen Einmalspritze benutzt werden, um eine einzelne Dosis zu verabreichen oder, falls klinisch erforderlich, um einen zweiten Kontrastmittelbolus zu injizieren. Die Verwendung eines Injektomaten ist nur für einen einzelnen Patienten zulässig, um wiederholte Dosen zu verabreichen. Am Ende des Untersuchungstages müssen die nicht verbrauchten Kontrastmittelreste in der Flasche sowie in den Einmalprodukten verworfen werden; dies muss spätestens 24 Stunden nach Durchstechen des Gummistopfens erfolgen.“*; in 6.3 Fachinformation: *„Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung konnte bei 25 °C für 48 Stunden nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten, soweit nicht das Öffnen des Behälters das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination ausschließt, sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet werden kann, so liegen die Dauer und Bedingungen einer Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.“*[3]
- Gadoteridol: in 4.2 Fachinformation: *„Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten. ProHance sollte erst unmittelbar vor Gebrauch aufgezogen werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.“*; in 6.6 Fachinformation: *„Infusionsbehältnisse sind grundsätzlich nicht für die Mehrfachentnahme bestimmt, d. h. der Gummistopfen sollte nur einmal durchstoßen werden. Wir empfehlen die Verwendung von Entnahmekanülen zum Durchstechen des Stopfens und Aufziehen des Kontrastmittels. Vor der Verwendung ist das Produkt auf eventuelle Beschädigungen des Behältnisses oder des Verschlusses, auf Verfärbungen und auf Partikelfreiheit zu überprüfen. Das Kontrastmittel sollte erst unmittelbar vor Gebrauch aufgezogen werden und darf nicht verdünnt werden. Lösungen, die nicht in einem Untersuchungsgang aufgebraucht werden, sind zu verwerfen.“*[4]

Entsprechend trifft kein regelhafter Verwurf für Gadopiclenol zu.

Die Fachinformation für Gadobutrol Durchstechflaschen hingegen begründet Verwurf, so heißt es: *„Das in einem Untersuchungsvorgang nicht verbrauchte Kontrastmittel ist zu verwerfen.“* [2] Für Patronen ist die Formulierung der Fachinformation weniger direktiv, hier sind jedoch spezifische Geräte zu verwenden, weshalb diese Packungsgröße nicht herangezogen wurde.[8]

Für Gadotersäure trifft auch Verwurf zu. Auch für die Durchstechflasche für die Mehrfachentnahme gibt die Fachinformation an: *„Die Verwendung eines Injektomaten ist nur für einen einzelnen Patienten zulässig, um wiederholte Dosen zu verabreichen.“* [3]

Für Gadoteridol sind laut Fachinformation nicht in einem Untersuchungsgang aufgebrauchte Lösungen zu verwerfen: *„Lösungen, die nicht in einem Untersuchungsgang aufgebraucht werden, sind zu verwerfen.“*[4]

Bei der Berechnung der Kosten wurde im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) stets die wirtschaftlichste Packungsgröße (siehe Tabelle 3-13) bzw. wirtschaftlichste Kombination von Packungsgrößen für die jeweilige Unter- und Obergrenze des Verbrauchs (siehe Tabelle 3-12) herangezogen:

- Gadopiclenol: Die Untergrenze des Verbrauchs beträgt 1,41 ml. Entsprechend wurden die Kosten mit  $1,41/50$  von einer 50 ml Durchstechflasche Elucirem (PZN 18424841) berechnet. Die Obergrenze des Verbrauchs beträgt 7,77 ml. Demgemäß wurden die Kosten mit  $7,77/50$  von einer 50 ml Durchstechflasche Elucirem (PZN 18424841) berechnet.
- Gadobutrol: Die Untergrenze des Verbrauchs beträgt 1,41 ml. Entsprechend wurden die Kosten mit  $1/10$  von 10x2 ml Durchstechflaschen Pixxoscan (PZN 18456367) berechnet. Die Obergrenze des Verbrauchs beträgt 23,31 ml. Die wirtschaftlichste Kombination sind 2 Fertigspritzen Gadovist: 1x10ml + 1x15ml. Demgemäß wurden die Kosten mit  $1/5$  von 5x10 ml Fertigspritzen (PZN 09292079) +  $1/5$  von 5x15 ml Fertigspritzen (PZN 08854641) berechnet.
- Gadotersäure: Die Untergrenze des Verbrauchs beträgt 2,82 ml. Entsprechend wurden die Kosten mit  $1/10$  von 10x5 ml Durchstechflaschen Clariscan (PZN 12570375) berechnet. Die Obergrenze des Verbrauchs beträgt 46,62 ml. Die wirtschaftlichste Kombination sind 3 Durchstechflaschen Dotagraf: 2x20ml + 1x10ml. Demgemäß wurden die Kosten mit  $2/10$  von 10x20 ml Durchstechflaschen (PZN 11046991) +  $1/10$  von 10x10 ml Durchstechflaschen (PZN 11046979) berechnet.
- Gadoteridol: Die Untergrenze des Verbrauchs beträgt 2,82 ml. Entsprechend wurden die Kosten einer 10 ml Durchstechflasche ProHance (PZN 07307256) verwendet. Die Obergrenze des Verbrauchs beträgt 46,62 ml. Demgemäß wurden die Kosten einer 50 ml Durchstechflasche ProHance (PZN 02566496) herangezogen.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zulassung von Gadopiclenol als Diagnostikum zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie ab einem Alter von 2 Jahren hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1]

Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen Arzneimitteln in einem neuen Anwendungsgebiet ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr, als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine relevante Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Gadopiclenol für die Patienten (siehe Modul 4A) ist – vor allem vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptionen – ein gewisser Grad an Patientenpräferenz anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

#### Kontraindikationen

Gadopiclenol muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, aus denen sich eine Änderung des Versorgungsanteils mit Gadopiclenol ergeben könnte, sind nicht bekannt.[1] Aufgrund der im Vergleich zu den bisher verfügbaren Kontrastmittel deutlichen Reduzierung mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis an Gadolinium [1] und der bekannten Problematik von NFS und Gadoliniumretention (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) sind gerade im Bereich Patientensicherheit grundsätzliche Vorteile zu erwarten.[9, 10]

### Therapieabbrüche

Da es sich in der Regel um eine Einmalgabe eines Diagnostikums bei der Magnetresonanztomographie handelt, spielen Therapieabbrüche keine relevante Rolle für die Versorgungsanteile.

### Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie von Patienten beschränkt. Gerade im relevanten ambulanten Versorgungsbereich ist – auch aufgrund spezieller Vertragskonstrukte – nur eine sehr beschränkte Datenbasis verfügbar. Damit sind verfügbare Datenquellen eingeschränkt, was auch die Schätzung von Versorgungsanteilen erschwert.

### Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Gadopliclenol gemacht werden. Allerdings ist angesichts der grundsätzlichen Sicherheitsvorteile durch eine niedrige Gadolinium-Dosis [1] eine gewisse Präferenz zu Gunsten einer Anwendung von Gadopliclenol als Diagnostikum zu erwarten: Durch die hohe Relaxivität und Stabilität von Gadopliclenol kann im Vergleich zu anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln mit Gadopliclenol die Gadoliniummenge deutlich reduziert werden, mit u.a. Halbierung der Standard-Dosis. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst und überhaupt beeinflussen kann, ist noch nicht verlässlich quantifizierbar.

### Ambulante vs. stationäre Versorgung

Es wird erwartet, dass der Einsatz ambulant versus stationär nicht wesentlich von der bestehenden Versorgungspraxis abweicht. Es ergeben sich hieraus jedoch keine quantifizierbaren Anhaltspunkte auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Gadopliclenol.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden – auch aufgrund der Vertragskonstrukte und Ausschreibungspraxis, die nicht vollständig abbildbar sind – deutlich geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet.

Zudem besteht eine nur allmähliche Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Gadopiclenol ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand 15.01.2024), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2024 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet. Für Angaben zur DDD und ATC-Klassifikationen wurde die Klassifikation des WIdO für das Jahr 2024 herangezogen.[5]

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Gadopiclenol sowie den in Modul 4A dargestellten Studien. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Commission (EC). Union Register of medicinal products for human use - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Elucirem, EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 2023. [Aufgerufen am 10.01.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx\\_160987\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx_160987_de.pdf).
2. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002919>.
3. Guerbet. Fachinformation DOTAREM [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008231>.
4. Bracco Imaging Deutschland GmbH. Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) ProHance® [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007062>.
5. WidO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 [online]. 2024. [Aufgerufen am 16.01.2024]. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arzneimittel-klassifikation/?L=0>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2023. [Aufgerufen am 19.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
7. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 1.2024. [Aufgerufen am 29.01.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
8. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® (Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen) [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 23.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008318>.
9. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR Guidelines on Contrast Agents (V10.0 - deutsche Version) [online]. 2022. [Aufgerufen am 01.02.2024]. URL: <https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-V0-Deutsch.pdf>.

10. Lancelot E, Raynaud JS, Desche P. Current and Future MR Contrast Agents: Seeking a Better Chemical Stability and Relaxivity for Optimal Safety and Efficacy. Invest Radiol. 2020 Sep;55(9):578-88.Epub 2020/08/11.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gadopiclenol (Elucirem<sup>TM</sup>) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Gemäß Fachinformation wird Gadopiclenol angewendet:

*„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.“[1]*

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Gadopiclenol [1]:

#### *„4.2 Dosierung und Art der Anwendung*

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

##### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis von Elucirem beträgt 0,1 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,05 mmol/kg Körpergewicht), um für alle Indikationen diagnostisch adäquate Kontraste zu liefern.*

*Diese Dosis sollte basierend auf dem Körpergewicht des Patienten errechnet werden und die empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (KG), die in diesem Abschnitt detailliert aufgelistet ist, nicht überschreiten.*

Tabelle 1 unten gibt das je nach KG anzuwendende Volumen an

**Tabelle 1: Je nach KG anzuwendendes Volumen Elucirem**

<b>Körpergewicht</b> Kilogramm (kg)	<b>Volumen</b> Milliliter (ml)	<b>Menge</b> Millimol (mmol)
10	1	0,5
20	2	1,0
30	3	1,5
40	4	2,0
50	5	2,5
60	6	3,0
70	7	3,5
80	8	4,0
90	9	4,5
100	10	5,0
110	11	5,5
120	12	6,0
130	13	6,5
140	14	7,0

#### Ältere Menschen

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrads ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gadopliclenol sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko- Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von Gadopliclenol notwendig ist, sollte die Dosis  $0,1 \text{ ml/kg KG}$  (entspricht  $0,05 \text{ mmol/kg KG}$ ) nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von 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 (siehe oben „Nierenfunktionsstörungen“).

#### Kinder (ab 2 Jahren) und Jugendliche

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

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

#### Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

*Die empfohlene Dosis wird intravenös als Bolusinjektion mit ca. 2 ml/s angewendet, gefolgt von einer Spülung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung durch manuelle Injektion oder Hochdruckinjektion.*

*Intravenöse Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen. Da die meisten Nebenwirkungen erfahrungsgemäß innerhalb von Minuten nach der Anwendung auftreten, sollte der Patient während und nach der Anwendung mindestens eine halbe Stunde lang beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).*

*Hinweise zum Arzneimittel vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Bei Kindern sollte Elucirem in Durchstechflaschen mit einer Einwegspritze verwendet werden. Das Volumen der Spritze sollte an die zu injizierende Menge angepasst sein, um eine höhere Genauigkeit bei der Dosierung zu erreichen.*

#### Bilderfassung

*Je nach verwendeten Pulssequenzen und dem Protokoll für die Untersuchung kann eine kontrastverstärkte MRT nach der Injektion beginnen. Eine optimale Signalverstärkung wird im Allgemeinen während der arteriellen Phase und innerhalb eines Zeitraums von etwa 15 Minuten nach der Injektion beobachtet. T1- gewichtete Sequenzen mit Längsrelaxationszeiten eignen sich besonders für kontrastverstärkte Untersuchungen.*

### **4.3 Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

### **4.4 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 Gadopiclesol 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 Gadopiclesol für die Körperbildgebung bei Patienten mit entzündlichen, infektiösen und Autoimmunerkrankungen, einschließlich akuter/chronischer Pankreatitis, entzündlicher Darmerkrankungen, entzündlicher Erkrankungen des Kopf- und Halsbereichs und Endometriose.*

#### Möglichkeit der Überempfindlichkeit oder anaphylaktischer Reaktionen

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

- Während der Untersuchung ist die Überwachung durch einen Arzt erforderlich. Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Kontrastmittelgabe sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Deshalb sollte während der ganzen Untersuchung ein venöser Zugang bestehen. Um im Notfall unverzüglich Gegenmaßnahmen treffen zu können, sollten entsprechende Arzneimittel (z. B. Epinephrin und Antihistaminika), ein Trachealtubus und ein Beatmungsgerät bereitgehalten werden.
- Das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion kann bei Patienten höher sein, bei denen früher schon einmal eine Reaktion auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel aufgetreten ist oder die an Asthma bronchiale oder einer Allergie leiden.

#### Nierenfunktionsstörung und nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadopiclesol 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 Gadopiclesol 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 Gadopiclesol 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 (siehe Abschnitt 4.2).

#### Krampfanfälle

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

#### Paravasation

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

#### Herz-Kreislauf-Erkrankung

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

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Gleichzeitig

##### verabreichte Arzneimittel, die zu berücksichtigen sind

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE- Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern die Wirksamkeit der Mechanismen der kardiovaskulären Kompensation bei Blutdruckstörungen. Der Arzt muss vor der Injektion von Gadopiclenol die mögliche gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel abklären.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Gadopiclenol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten einen geringen Plazentatransfer und ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Elucirem sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadopiclenol aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

##### Stillzeit

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bei klinischen Dosierungen sind wegen der geringen in die Muttermilch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach Verabreichung von Elucirem für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Elucirem hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Kältegefühl an der Injektionsstelle, Müdigkeit und Durchfall.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 unten zeigt Nebenwirkungen basierend auf klinischen Studien mit 1047 Patienten, denen Gadopiclenol im Bereich von 0,05 ml/kg KG (entspricht 0,025 mmol/kg KG) bis 0,6 ml/kg KG (entspricht 0,3 mmol/kg KG) verabreicht wurde.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,

$< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelle 2: Gemeldete Nebenwirkungen nach Anwendung von Gadopiclesol**

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	-	Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	=	Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**	Müdigkeit, Hitzegefühl

\* Einschließlich sofortiger (allergischer Dermatitis, Erythem, Dyspnoe, Dysphonie, Engegefühl im Hals, Rachenreizung, orale Parästhesie und Flush) und verzögerten Reaktionen (periorbitale Ödeme, Schwellungen, Hautausschlag und Pruritus).

\*\* Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle gehören: Schmerzen an der Injektionsstelle, Ödeme an der Injektionsstelle, Kältegefühl an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle und Erythem an der Injektionsstelle.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Überempfindlichkeit

Zu den unmittelbaren Reaktionen zählen ein oder mehrere Wirkungen, die gleichzeitig oder nacheinander auftreten und bei denen es sich meist um Haut-, Atemwegs- und/oder Gefäßreaktionen handelt. Jedes Zeichen kann ein Warnsignal eines beginnenden Schocks sein und in sehr seltenen Fällen zum Tode führen.

##### Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Es wurde über Einzelfälle einer NSF bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kinder (ab 2 Jahren) und Jugendliche

Insgesamt wurden 80 pädiatrische Patienten ab 2 Jahren in die klinische Prüfung eingeschlossen.

Im Vergleich zu Erwachsenen gab das Sicherheitsprofil von Gadopiclesol in dieser Population keinen Anlass zu besonderen Sicherheitsbedenken.

Insgesamt traten 31 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) während und/oder nach der Anwendung von Gadopiclesol bei 14 Patienten (17,5 %) auf. Zwölf TEAEs wurden in der ZNS-Kohorte (die Gruppe von Patienten, bei denen das ZNS untersucht wurde) und 2 in der Körperkohorte (die Gruppe von Patienten, bei denen verschiedene Organe untersucht wurden) berichtet.

Unter diesen TEAEs wurde 1 Ereignis bei 1 Patient (1,25 %) aus der ZNS-Kohorte als mit Gadopiclesol in Zusammenhang stehend angesehen.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die maximale tägliche Einzeldosis, die am Menschen getestet wurde, betrug 0,6 ml/kg KG (entspricht 0,3 mmol/kg KG), was dem 6-Fachen der empfohlenen Dosis entspricht.

Bisher wurden keine Anzeichen einer Intoxikation bei Überdosierung gemeldet.

Gadopiclenol kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.“

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass Gadopiclenol nur von geschultem medizinischem Fachpersonal mit technischer Erfahrung in der Durchführung kontrastverstärkter MRTs mit Gadolinium angewendet werden darf.[1]

Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4..

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Gadopiclenol wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2] bzw. [1]:

- Verschreibungspflicht
- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für Gadopiclenol wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Gadopiclenol zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[1]

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[1]

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Gadopiclenol zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.

Es erfolgen als Pharmakovigilanzmaßnahmen klinisch jährliche Analysen der potentiellen Effekte von wiederholten Kontrastmittelgaben auf motorische und kognitive Funktion.[2] Zusätzlich erfolgen vier nicht-klinische Studien zur Gadolinium-Retention.[2]

Zur Risikominimierung („risk minimization activities“) werden folgende Risiken und Maßnahmen zu deren Minimierung beschrieben:[2]

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Nephrogene systemische Fibrose (NSF)	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 4.9 Peel-off Tracking Labels</p> <p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b> Formular für Nebenwirkungen zur Sammlung zusätzlicher Information</p>
<b>Bedeutende potentielle Risiken</b>		
Unerwünschte klinische Auswirkungen von Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium in Organen und anderen Geweben als Gehirngewebe	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 Peel-off Tracking Labels</p> <p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b> Formular für Nebenwirkungen, die über 4 Wochen dauern</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> keine</p>
Unerwünschte klinische Auswirkungen von Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium im Gehirn	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 Peel-off Tracking Labels</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b> Formular für Nebenwirkungen, die über 4 Wochen dauern</p>

	<p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>ODYSSEY clinical study (post-authorisation safety study): Prospektive Bewertung möglicher Auswirkungen wiederholter Gadolinium-haltiger Kontrastmittelverabreichungen desselben GBCA auf die motorischen und kognitiven Funktionen bei neurologisch normalen Erwachsenen im Vergleich zu einer nicht-GBCA-exponierten Kontrollgruppe.</p>
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.6 Peel-off Tracking Labels</p> <p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b></p> <p>Formulare für Schwangerschaft und Nachverfolgung.</p>
Klinische Bedeutung von Gadolinium Akkumulation und Retention in anderen Organen und Geweben als in Hirngewebe	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 Peel-off Tracking Labels</p> <p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b></p> <p>Formular für Nebenwirkungen, die über 4 Wochen dauern</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Präklinische Studien an Mäusen zur Untersuchung des Auftretens von Neuropathien der kleinen Fasern nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung</li> <li>- Präklinische Studie an Ratten zur Untersuchung der frühen (W1, M1) und langfristigen (M5) Gadoliniumretention nach einmaliger Verabreichung einer halben Dosis Gadopiclenol im Vergleich zu einer vollen Dosis eines bereits auf dem</li> </ul>

		<p>Markt befindlichen makrozyklischen GBCAs</p> <p>- Präklinische Studie an Ratten zur Untersuchung der Speziation von Gd, das nach wiederholter Injektion einer halben Dosis Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol zurückgehalten wird</p>
<p>Klinische Bedeutung von Gadolinium</p> <p>Akkumulation und Retention im Gehirn</p>	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.1 SmPC Abschnitt 4.2 Peel-off Tracking Labels</p> <p><b>Andere Risikominimierungsmaßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b> Verschreibungspflicht</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b> Formular für Nebenwirkungen, die über 4 Wochen dauern</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>- Präklinische Studien an Mäusen zur Untersuchung des Auftretens von Neuropathien der kleinen Fasern nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung</p> <p>- Präklinische Studie an Ratten zur Untersuchung der frühen (W1, M1) und langfristigen (M5) Gadoliniumretention nach einmaliger Verabreichung einer halben Dosis Gadopiclenol im Vergleich zu einer vollen Dosis eines bereits auf dem Markt befindlichen makrozyklischen GBCAs</p> <p>- Präklinische Studie an Ratten zur Untersuchung der Speziation von Gd, das nach wiederholter Injektion einer halben Dosis Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol zurückgehalten wird</p> <p>- ODYSSEY clinical study (post-authorisation safety study): Prospektive Bewertung möglicher Auswirkungen wiederholter Gadolinium-haltiger Kontrastmittelverabreichungen desselben GBCA auf die motorischen und kognitiven Funktionen bei neurologisch normalen Erwachsenen im Vergleich zu einer nicht-GBCA-exponierten Kontrollgruppe.</p>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Gadopiclenol implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Gadopiclenol durchsucht.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Commission (EC). Union Register of medicinal products for human use - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Elucirem, EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 2023. [Aufgerufen am 10.01.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx\\_160987\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx_160987_de.pdf).
2. CHMP. CHMP assessment report Elucirem EMA/CHMP/488512/2023, Procedure No. EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 10.2023. [Aufgerufen am 22.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elucirem-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elucirem-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	keine	n.a.	n.a.
n.a. = nicht anwendbar			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation zu Gadopiclenol ist 12.2023.[1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

In der Fachinformation zu Gadopiclenol ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 1. Quartal 2024 verwendet.[2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Commission (EC). Union Register of medicinal products for human use - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Elucirem, EMEA/H/C/005626/0000 [online]. 2023. [Aufgerufen am 10.01.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx\\_160987\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160987/anx_160987_de.pdf).
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 1.2024. [Aufgerufen am 29.01.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.