

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gadopiclenol (EluciremTM)

Guerbet GmbH

Modul 4 A

*Diagnostikum für die kontrastverstärkte
Magnetresonanztomographie (MRT)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 Endpunktdarstellung – RCT.....	69

4.3.1.3.1.1	Endpunkt Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – RCT	72
4.3.1.3.1.2	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	89
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	94
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	97
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	98
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	98
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	98
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	98
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	99
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	99
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	102
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	102
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	102
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	102
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	103
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	103
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	105
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	107
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	107
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	107
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	108
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	112
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	113
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	113
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	113
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	113
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	114
4.6	Referenzliste.....	115
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	119
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	123

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 126**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 127**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 131

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 158

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	27
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie PICTURE (ergänzend)	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie PROMISE (ergänzend).....	59
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkten der radiographischen Bildgebung mittels MRT	72
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der radiographischen Bildgebung mittels MRT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-16: Ergebnisse des gemischten Modells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)	75
Tabelle 4-17: Ergebnisse des gemischten Modells mit Faktor Reader für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)...	75
Tabelle 4-18: Ergebnisse des gemischten Modells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)	76

Tabelle 4-19: Ergebnisse des gemischten Modells mit Faktor Reader für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend) ..	76
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Technische Eignung der Bilder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend).....	77
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Technische Eignung der Bilder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)	78
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend).....	78
Tabelle 4-23: Ergebnisse des negativ-binomialen Regressionsmodells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend).....	79
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)	79
Tabelle 4-25: Ergebnisse des negativ-binomialen Regressionsmodells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend).....	79
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)	80
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend).....	81
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Lokale Evaluierung der MRT-Bilder – Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)	82
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Lokale Evaluierung der MRT-Bilder – Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend).....	82
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend).....	83
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend).....	84
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Läsionsbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PICTURE (ergänzend).....	85

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Patientenbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PICTURE (ergänzend)	86
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Läsionsbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PROMISE (ergänzend)	86
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Patientenbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PROMISE (ergänzend).....	87
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	89
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)	91
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend).....	91
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA SOC aus Studie GDX-44-010.	92
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA SOC aus Studie GDX-44-011.	92
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA PT aus Studie GDX-44-010.	93
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA PT aus Studie GDX-44-011.	93
Tabelle 4 -4-44 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	95
Tabelle 4-4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	96
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	99
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	99
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	100
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	101
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	103
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	103
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	104

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	106
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	113
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PICTURE	132
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROMISE.....	145
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PICTURE	159
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROMISE	164

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopiclenol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE	20
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-3: Design der Studie PICTURE	62
Abbildung 4-4: Design der Studie PROMISE	65
Abbildung 4-5: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopiclenol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE	111
Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die RCT PICTURE (ergänzend dargestellt)	144
Abbildung 4-7: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die RCT PROMISE (ergänzend dargestellt)	157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	<i>Adverse Event</i> (unerwünschtes Ereignis)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ANSM	Französische Gesundheitsbehörde (<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
CNR	<i>Contrast-to-Noise Ratio</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	Erhebungsbogen (<i>case report form</i>)
CSR	<i>Clinical Study Report</i> (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E%	Prozent Enhancement der Läsion
EG	Europäische Gemeinschaft
(e-)GFR	<i>glomerular Filtration Rate</i>
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Registry</i>
EU-OPP	qualifizierte Person für Pharmakovigilanz bei Guerbet
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBCA	Gadolinium-haltige Kontrastmittel
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWRS	Interaktives Internetbasiertes Antwortsystem
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall

LBR	Läsion zu Background Ratio
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
mmol	Millimol
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetresonanztomographie (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
N	Stichprobenumfang
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
NYHA	New York Heart Association Klassifikation
OR	Odds Ratio
PASS	<i>Power Analysis and Sample Size Software</i>
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz)
RR	<i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAF	Sicherheitspopulation
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (<i>Standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE

TEAE	<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>
TEAESI	TEAE von speziellem Interesse
TM	<i>Trademark</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
V	Visite
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Plattform</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

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 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]

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Gadopiclenol als Diagnostikum für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren, für die eine kraniale oder spinale MRT bzw. eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper angezeigt ist, gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Datenquellen

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 02.02.2024), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 02.02.2024) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 02.02.2024) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz eingegangen ist.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE [2] und PROMISE [3]. Diese zeigen den medizinischen Nutzen von

Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis dieser zwei klinischen Studien wird daher verzichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Die Recherche für das Zulassungsverfahren erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche, umfangreiche Recherchen. Hierfür wurden insbesondere folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp. Die Kriterien wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen an das Nutzenbewertungsverfahren festgelegt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT), um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und/oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: <ul style="list-style-type: none"> - Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS); - Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System. 	A1	KEINE Erwachsenen und Kinder ab 2 Jahren mit kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT), um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und/oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: <ul style="list-style-type: none"> - Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS); - Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

		Angewendet, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.		NICHT angewendet, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.
Intervention	E2	Gadopiclenol, einmalige intravenöse Bolusinjektion mit 0,1 ml/kg (entspricht 0,05 mmol/kg) Körpergewicht	A2	Gadopiclenol in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen und in den Zulassungsstudien eingesetzten Dosierung
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Gadotersäure • Gadobutrol • Gadoteridol 	A3	Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit / Verträglichkeit 	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Patientenpopulation und Intervention

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]

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten 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.

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention umfasst dabei alle zugelassenen Körperregionen [1], in denen eine MRT erstattungsfähig ist.

Der Wirkmechanismus von Gadopiclenol ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens legte der G-BA im Rahmen der Beratungsgesprächs 2022-B-187 [4] die ZVT wie folgt fest:

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:

- Gadotersäure
oder
- Gadobutrol
oder
- Gadoteridol

Guerbet folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol werden die in den RCT erhobenen Endpunkte aus der Bildgebung und die vorliegenden Sicherheitsendpunkte zu unerwünschten Ereignissen herangezogen.

Auf eine Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol auf Basis der vorliegenden klinischen Studien wird verzichtet, da in den Studien keine patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit entsprechend der AM-NutzenV vorliegen, die die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT erlauben.[5, 6]

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE.[2, 3] Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis dieser zwei klinischen Studien wird daher verzichtet.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier ergänzend dargestellt:

Mortalität

- Fatale unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- keine Daten verfügbar

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - schweres UE
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, das zum Therapieabbruch führte
 - UE von speziellem Interesse (UESI, es wurden keine UESI im Studienprotokoll definiert).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gadopiclénol (EluciremTM) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Gemäß Fachinformation wird Gadopiclénol 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 GefäÙe 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]

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten 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.

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention umfasst dabei alle zugelassenen Körperregionen [1], in denen eine MRT erstattungsfähig ist.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclénol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE.[2, 3] Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclénol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen. Gadopiclénol weist jedoch nicht nur die höchste Relaxivität, sondern aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur auch die höchste kinetische Stabilität aller kommerziell verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel auf. Dies minimiert das Potenzial zur Freisetzung von Gadolinium und das damit verbundene Risiko.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis der zwei klinischen Studien wird daher verzichtet. Auch indirekte Vergleiche konnten nicht herangezogen werden, da die vorliegenden

klinischen Studien mit der Substanz Gadopiclesol auch dafür nicht geeignet sind. Zum einen wurden die Studien PICTURE und PROMISE gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, zum anderen sind diese Studien – wie oben beschrieben – wegen der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht geeignet.

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

Der Vergleichsarm (Gadobutrol) in den Studien PICTURE und PROMISE entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland.[1] Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet von Gadopiclesol im deutschen Versorgungskontext wider.

In beiden Studien wurden etwa drei Viertel der Studienteilnehmer in Studienzentren in Europa, einschließlich Deutschland, eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind erfüllt. Die Intervention mit beiden Kontrastmitteln erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Gadopiclesol [1] bzw. Gadobutrol [7] in Deutschland.

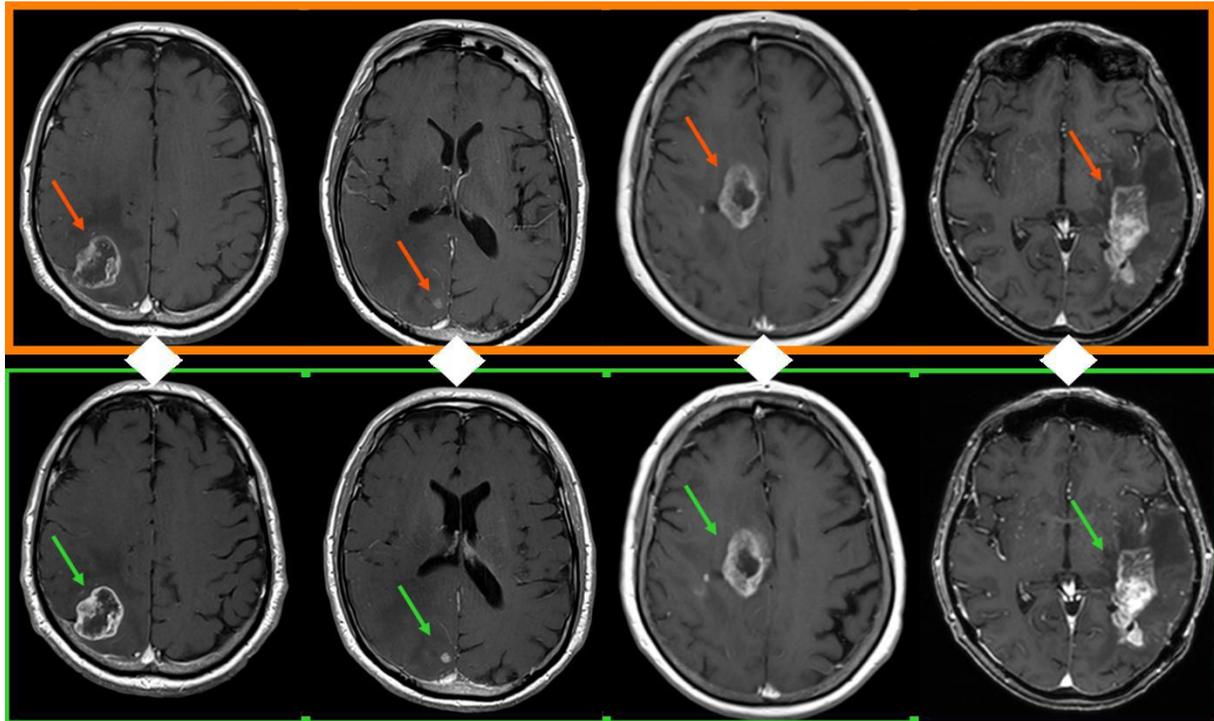


Abbildung 4-1: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopichlenol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE

(Orange Box: MRT-Bild mit 0,1 mmol/kg Gadobutrol, grüne Box: MRT-Bild mit 0,05 mmol/kg Gadopichlenol. MRT = Magnet Resonanz Tomographie, Quelle: Studie PICTURE [8]. In der Studie wurde eine Präferenz der Reader für Gadopichlenol gezeigt.[9])

Die Bedeutung von Gadopichlenol besteht in beiden Anwendungsgebieten in der nicht-unterlegenen diagnostischen Performance anhand der Endpunkte zur radiographischen Bildgebung im Vergleich zu Gadobutrol bei guter Verträglichkeit. Diese Wirksamkeit wird mit einer um die Hälfte reduzierten Gadolinium-Dosis erreicht: So wird Gadopichlenol in einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht appliziert im Vergleich zu Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Bei den Kontrastmitteln der Vergleichstherapie besteht aufgrund potentieller Toxizität und Ablagerungen die Fachinformations-Vorgabe, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist. Eine solche Vorgabe besteht für Gadopichlenol nicht. Entsprechend der Empfehlung der Fachgesellschaft ESUR stellt auch die EMA in ihrer Bewertung von Gadopichlenol 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.”*[10]

Die reduzierte Gadolinium-Dosis mit Gadopichlenol resultiert aus der besonderen Struktur mit zwei H₂O-Austauschstellen in der Molekülstruktur, die die höchste Relaxivität der kommerziell

verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel ermöglicht. Damit ergeben sich bei halber Gadolinium-Dosis nicht unterlegene Endpunkte und in der ZNS-Bildgebung sogar Präferenzen der Reader für Gadopiclenol. Auf der anderen Seite führt die Reduzierung der Dosis zu weniger Gadolinium-Ablagerungen im Hirn und anderem Körpergewebe.[11-14] Auch führt die Reduzierung der Gadolinium-Dosis zu einer reduzierten Exkretion von Gadolinium an die Umwelt, da Gadolinium zu 98 % unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.[15]

Das Risiko für NSF wurde durch die Verwendung der makrozyklischen Kontrastmittel im Vergleich zu den linearen Kontrastmitteln bereits deutlich reduziert, kann aber weiter reduziert werden durch die geringere Dosis von 0,05mmol/kg bei gesteigerter kinetischer Stabilität von Gadopiclenol gegenüber anderen makrozyklischen Kontrastmitteln.[14, 16] Die geringere Belastung mit Gadolinium reduziert auch das Risiko für unerwünschte klinische Auswirkungen von Akkumulation und Rückhaltung von Gadolinium in Gehirn sowie Organen und anderen Geweben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gadoplicenol (EluciremTM) ist ein Diagnostikum und wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet.[1] Gemäß Fachinformation wird Gadoplicenol 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]

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Gadopliclenol als Diagnostikum für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren, für die eine kraniale oder spinale MRT bzw. eine bildgebende MR-Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper angezeigt ist, gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Gemäß Fachinformation wird Gadopliclenol 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]

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten 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.

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention umfasst dabei alle zugelassenen Körperregionen [1], in denen eine MRT erstattungsfähig ist.

Der Wirkmechanismus von Gadopliclenol ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens legte der G-BA im Rahmen der Beratungsgesprächs 2022-B-187 [4] die ZVT wie folgt fest:

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:

- Gadotersäure
oder
- Gadobutrol
oder
- Gadoteridol

Guerbet folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol werden die in den RCT erhobenen Endpunkte aus der Bildgebung und die vorliegenden Sicherheitsendpunkte zu unerwünschten Ereignissen herangezogen.

Auf eine Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol auf Basis der vorliegenden klinischen Studien wird verzichtet, da in den Studien keine patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit entsprechend der AM-NutzenV vorliegen, die die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT erlauben.[5, 6]

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE.[2, 3] Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis dieser zwei klinischen Studien wird daher verzichtet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-2).

Population

Die Studienpopulation umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation.

Intervention

Die Intervention ist Gadopiclenol. Die Bewertung erfolgt gemäß Fachinformation in den zugelassenen Dosierungen für Gadopiclenol.[1]

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-187 die ZVT fest.[4] Guerbet folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt Gadobutrol. Guerbet erbringt für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten ZVT anhand eines direkten Vergleichs von Gadopiclenol gegen Gadobutrol.

Endpunkte

In der systematischen Literaturrecherche wird nach Ergebnissen zu den Endpunktdimensionen

- Gesamtüberleben

- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit / Verträglichkeit

gesucht.[5, 6]

Studientypen

Die Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Gadopiclesol kann mittels prospektiver RCT am besten beantwortet werden.[5, 6] In der Selektion gilt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Behandlungsdauer gemacht.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	<p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT), um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und/oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS); - Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System. <p>Angewendet, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.</p>	A1	<p>KEINE Erwachsenen und Kinder ab 2 Jahren mit kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT), um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und/oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS); - Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System. <p>NICHT angewendet, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.</p>
Intervention	E2	Gadopiclenol, einmalige intravenöse Bolusinjektion mit 0,1 ml/kg (entspricht 0,05 mmol/kg) Körpergewicht	A2	Gadopiclenol in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen und in den Zulassungsstudien eingesetzten Dosierung
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Gadotersäure • Gadobutrol • Gadoteridol 	A3	Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	<p>Mindestens einer der gelisteten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit / Verträglichkeit 	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch

Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-

Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 02.02.2024. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels in Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[17] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf, sondern es wurden abschließend die Studien der Kategorie „Trials“ selektiert. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen, aber Einschränkungen hinsichtlich der Sprache (Englisch und Deutsch) vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-C dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Gadopiclenol, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und zusätzlich im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 02.02.2024 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln sind in den Anlagen I-XII der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) aufgeführt. Folgende Anlagen wurden nicht betrachtet, da sie keine Beschlüsse zu patientenrelevantem Nutzen von Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapieverfahren enthalten:

- Anlage I: Diese Anlage enthält eine Übersicht. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage II: In dieser Anlage sind Lifestyle-Arzneimittel gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage III: In dieser Anlage sind diverse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage IX: In dieser Anlage ist das Verfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage X: In dieser Anlage sind Aktualisierungen von Vergleichsgrößen für die Berechnung von Festbeträgen gelistet.
- Anlage XI: Die Anlage zum Zweitmeinungsverfahren ist seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 01.01.2011 nicht mehr gültig.

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 02.02.2024 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in

der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

- Anlage IV: In dieser Anlage sind Therapiehinweise gelistet.
- Anlage V: In dieser Anlage sind verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet.
- Anlage VI: In dieser Anlage sind Medikamente für den Off-Label-Use gelistet.
- Anlage VII: In dieser Anlage ist die Austauschbarkeit von Darreichungsformen innerhalb von Wirkstoffen gelistet.
- Anlage VIII: In dieser Anlage sind Hinweise zu Analogpräparaten gelistet.
- Anlage XII: In dieser Anlage sind die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelistet.

Darüber hinaus wurde am 05.02.2024 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Magnetresonanztomographie“ und „Kontrastmittel“ durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Gadopiclesol wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopichlenol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE. Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopichlenol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis dieser zwei klinischen Studien wird daher verzichtet.

Die Beschreibung von Design und Methodik der Studien PICTURE und PROMISE wird anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements vorgenommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Charakteristika wurden in den Studien PICTURE und PROMISE erhoben und werden im Dossier ergänzend dargestellt:

- Demographie und Baseline-Charakteristika
 - Alter, in Jahren (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Alterskategorie (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
 - Geschlecht (männlich, weiblich)

- Land (Bulgarien, Deutschland, Spanien, Frankreich, Ungarn, Italien, Republik Korea, Mexiko, Polen, Ukraine, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Größe (MW; SD; Median; Min, Max)
- Gewicht (MW; SD; Median; Min, Max)
- Body Mass Index (BMI, MW; SD; Median; Min, Max)
- Ethnizität (Hispanisch/Latino; Nicht-Hispanisch/Latino)
- Ethnische Gruppe
- Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Asien/Pazifik, Europa)
- Studienerkrankung
 - Letztes bildgebendes Verfahren vor Einschluss (CT, MRT, Mammographie PET-CT, Ultraschall, andere)
 - Zeit von letzter bildgebender Prozedur bis erste Injektion eines Kontrastmittels in der Studie (MW; SD; Median; Min, Max)

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier ergänzend dargestellt:

Mortalität

- Fatale unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels Magnetresonanz-Tomographie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- keine Daten verfügbar

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - schweres UE
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, das zum Therapieabbruch führte

- UE von speziellem Interesse (UESI, es wurden keine UESI im Studienprotokoll definiert).

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität:

Die Mortalität wird anhand der aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden in den Studien PICTURE und PROMISE im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE, die zum Tod führten, erfasst.

Das Gesamtüberleben kann eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden und stellt daher einen validen Endpunkt dar.

Patientenrelevanz:

Der Tod ist ein Ereignis von direkter Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels MRT

Operationalisierung und Validität:

Die Operationalisierung der Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels MRT erfolgt auf Basis der MRT-Bilder, die mit den beiden verglichenen Kontrastmittel erhalten wurden.

Patientenrelevanz:

Da alle diese Endpunkte auf radiographischer Bildgebung basiert, werden diese Endpunkte vom G-BA als Surrogatendpunkte und als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen.[4]

Für die Zulassung fordert die EMA entsprechend in der „Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents“ sehr spezifische Kriterien für die Beurteilung von Radiopharmazeutika und Diagnostika.[18] In Anhang 1 der Guideline werden die qualitativen und quantitativen Kriterien spezifisch für die Bildgebung dargestellt, wobei die qualitativen Kriterien wiederum in subjektive und objektive Kriterien unterteilt werden.[19] Der G-BA geht in seiner Qualitätssicherungsrichtlinie der MRT ähnlich vor, indem er festlegt: „Beurteilungskriterien für die vollständige Darstellung der diagnostisch relevanten Bildinformationen sind, dass die Referenzstrukturen vollständig abgebildet und gut erkennbar sind und [...]“.[20]

Für ein neues Kontrastmittel in der MRT ist die Abbildung von Läsionen, basierend auf

- deren Abgrenzbarkeit,
- der Beurteilung der internen Morphologie und

- dem Ausmaß der Kontrastverstärkung

besonders relevant. Daneben kommt den quantitativen Beurteilungskriterien eine hohe Bedeutung zu: technische Angemessenheit der Bilder; Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen; Diagnostische Sicherheit; Einfluss der kontrastverstärkten MRT auf den Behandlungsplan; Contrast-to-Noise Ratio (CNR); Prozent Enhancement der Läsion (E%); Läsion zu Background Ratio (LBR).[19] Diese diagnostischen Kriterien haben mittelbar Patientenrelevanz, da eine akkurate Diagnose eine bessere Planung der Patientenversorgung und bessere Behandlungsergebnisse ermöglicht. Eine unmittelbare Patientenrelevanz im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA besteht jedoch nicht.[4]

Im Dossier werden die wesentlichen im Rahmen der Zulassung untersuchten Endpunkte ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung und Validität:

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Patientenrelevanz:

Trifft nicht zu.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität:

Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden in den Studien PICTURE und PROMISE als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums in der jeweiligen Periode des Cross-over Designs auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 23.1.

Es wurden prospektiv keine UE von speziellem Interesse (UESI) definiert.

Patientenrelevanz:

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden im Rahmen der Nutzen-Schaden-Abwägung eines Arzneimittels erhoben. Sie können direkte, negative Auswirkungen auf Lebenserwartung, Morbidität und Lebensqualität haben und sind somit ein Endpunkt von unmittelbarer Patientenrelevanz.[21]

Statistische Methoden

Für die Endpunkte in der Domäne Morbidität wurde die Analyse nach dem ITT-Prinzip auf Basis des Full-Analysis-Set 2 ausgewertet. Dieses umfasste alle Patienten, die beide Kontrastmittel erhalten hatten und für die Ergebnisse für den relevanten Endpunkt vorlagen.

Im Zulassungsprozess zu Gadopiclesol wurde eine weitere Bewertung der MRT-Bilder von der EMA angefordert. In dieser zweiten zentralen Bewertung wurden die Ergebnisse von weiteren, unabhängigen und verblindeten Bewertern bezüglich der Konkordanz der Detektion von Läsionen analysiert. Drei Bewerter evaluierten die Bilder zum ZNS (MRT-Bilder der Studie PICTURE), drei Bewerter die Bilder zu Kopf und Nacken (MRT-Bilder der Studie PROMISE), drei Bewerter evaluierten die Bilder zum Thorax (MRT-Bilder der Studie PROMISE) und drei Bewerter evaluierten die Bilder des Abdomen, Pelvis und muskuloskeletalen Systems (MRT-Bilder der Studie PROMISE).

Für die Studien wurde von den Bewertern ermittelt, ob eine Läsion detektiert werden konnte und im Falle einer Läsion wurde die Läsionsnummer und die Lokalisation dokumentiert. Ein weiterer unabhängiger Bewerter für die Studie PICTURE und drei weitere unabhängige Bewerter für die Studie PROMISE, je einer für "Kopf und Nacken", "Thorax" und "Abdomen, Pelvis und muskuloskeletales System", führten die Bewertungen für ihren Bereich zusammen und erstellten Referenznummern für die Läsionen. Im Fall nicht-konkordanter Bewertungen evaluierte der Konkordanz-Bewerter, welchen Einfluss die Diskordanz der Bewertungen auf die Bildinterpretation in der klinischen Praxis hätte.[10]

Die Analysen für die Endpunkte in der Domäne Sicherheit / Verträglichkeit basieren auf der Sicherheitspopulation.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf eine Metaanalyse der Studien PICTURE und PROMISE wird verzichtet, da die Studien nur ergänzend für die Darstellung des Nutzens von Gadopichlenol dargestellt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Auf die Darstellung von Subgruppen im Rahmen des Nutzendossiers wird für die RCT PICTURE und PROMISE verzichtet, da die Studien nur zur Darstellung des Nutzens ergänzend berichtet werden, nicht aber für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [22-25] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PICTURE; GDX-44-010	ja	ja	abgeschlossen	4 bis 23 Tage. Screening: 1-7 Tage Behandlung: 2x 1 Tag Nachbeobachtung: jeweils 1 Tag maximal 14 Tage zwischen den Behandlungen	Gadopiclenol (0,05 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion Gadubutrol (0,1 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion
PROMISE; GDX-44-011	ja	ja	abgeschlossen	Zwischen 4 und 23 Tagen	Gadopiclenol (0,05 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion Gadubutrol (0,1 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion
GDX-44-003	ja/nein*	ja	abgeschlossen	1 Tag (mindestens 1 Stunde zwischen 2 Gaben)	Gadopiclenol (0,025; 0,05; 0,075; 0,1; 0,2; 0,3 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion Placebo
GDX-44-004	ja/nein*	ja	abgeschlossen	Zwischen 2 und 14 Tagen	Gadopiclenol (0,025; 0,05; 0,1; 0,2 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion Gadobenat dimeglumin (0,1 mmol/kg KG), einmalige intravenöse Injektion (Cross-over Design)
* RCTs als Teil der klinischen Entwicklungsprogramms in Phase I/IIa (GDX-44-03) bzw. Phase IIb (GDX-44-004)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-3 bilden den Stand zum 02.02.2024 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GDX-44-003	A3 Vergleichstherapie nicht passend (Placebo)
GDX-44-004	A3 Vergleichstherapie nicht passend (Gadobenat dimeglumin)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

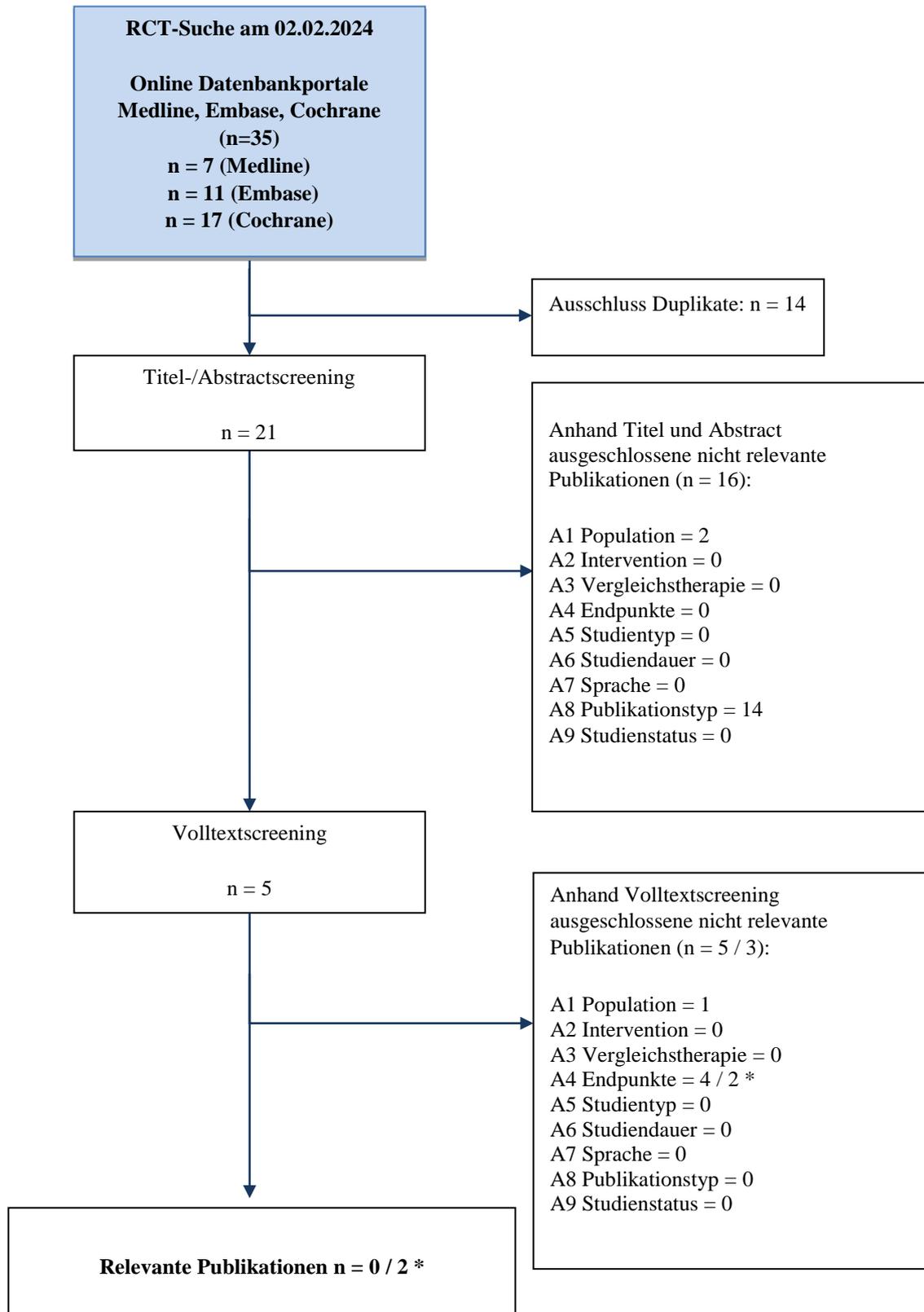


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

* Für das relevante Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten klinischen Studien vor, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden, die für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol erfolgt anhand der beiden RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE, zu denen auch insgesamt 2 Publikationen identifiziert wurden.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Suchzeitpunkt: 02.02.2024). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 35 Treffer, von denen 14 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich 21 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem abweichende Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden 16 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 3 begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C), so dass 2 relevante Publikationen verblieben.[9, 26]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PICTURE; GDX-44-010	Clinicaltrials.gov: NCT03996447 [27] EU Clinical Trials Register: 2018-003988-54 [28] WHO ICTRP: NCT03996447 [29] 2018-003988-54-FR [30]	ja	ja [9]	abgeschlossen
PROMISE; GDX-44-011	Clinicaltrials.gov: NCT03986138 [31] EU Clinical Trials Register: 2018-003946-18 [32] PharmNet.Bund: 2018-003946-18 [33] WHO ICTRP: NCT03986138 [34]	ja	ja [26]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 bilden den Stand zum 02.02.2024 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCTs identifiziert (Stand 02.02.2024).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PICTURE; GDX-44-010	ja	ja	nein	ja [2]	ja [27-30]	ja [9]
PROMISE ; GDX-44-011	ja	ja	nein	ja [3]	ja [31-34]	ja [26]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PICTURE (GDX-44-010, ergänzend)	RCT, doppelblind, cross-over	Erwachsene, MRT des ZNS	n=260	Einmalgabe erstes Kontrastmittel, Sicherheitsfollow-up: 2 bis 14 Tage Einmalgabe des zweiten Kontrastmittels Finaler Datenschnitt: 11.09.2020	Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien) Asien (Taiwan, Republik Korea) Vereinigte Staaten von Amerika, Mexiko 6/2019 – 9/2020	Primär: Visualisierung der Läsionen, Sekundär: Bewertung der Bildgebung, Einfluss der Diagnostika auf den Patienten- Management Plan, unerwünschte Ereignisse
PROMISE (GDX-44-011, ergänzend)	RCT, doppelblind, cross-over	Erwachsene, MRT des Körpers	n=304	Einmalgabe erstes Kontrastmittel, Sicherheitsfollow-up: 2 bis 14 Tage Einmalgabe des zweiten Kontrastmittels Finaler Datenschnitt: 09.12.2020	Europa (Bulgarien, Deutschland, Spanien, Frankreich, Ungarn, Ukraine, Italien, Polen) Asien (Republik Korea) Vereinigte Staaten von Amerika, Mexiko 8/2019 – 12/2020	Primär: Visualisierung der Läsionen, Sekundär: Bewertung der Bildgebung, Einfluss der Diagnostika auf den Patienten- Management Plan, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel (cross-over)	ZVT (cross-over)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PICTURE (GDX-44-010, ergänzend)	Gadopictlenol, Einzelgabe als intravenöse Bolusinjektion, 0,05 mmol/kg KG	Gadobutrol, Einzelgabe als intravenöse Bolusinjektion, 0,10 mmol/kg KG	
PROMISE (GDX-44-011, ergänzend)	Gadopictlenol, Einzelgabe als intravenöse Bolusinjektion, 0,05 mmol/kg KG	Gadobutrol, Einzelgabe als intravenöse Bolusinjektion, 0,10 mmol/kg KG	
KG: Körpergewicht			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie PICTURE (ergänzend)

	FAS 1 (N= 239)			FAS 2 (N= 239)		
	gadopiclenol / gadobutrol (N=119)	gadobutrol / gadopiclenol (N=120)	Total (N=239)	gadopiclenol / gadobutrol (N=119)	gadobutrol / gadopiclenol (N=120)	Total (N=239)
Alter (Jahre)						
n	119	120	239	119	120	239
MW (SD)	58,4 (13,4)	56,1 (14,2)	57,2 (13,8)	58,5 (13,1)	56,6 (14,1)	57,5 (13,6)
Median	61,0	56,5	59,0	61,0	58,0	59,0
Min. ; Max.	22 ; 84	18 ; 82	18 ; 84	23 ; 84	18 ; 82	18 ; 84
Alter nach Kategorie						
<65 Jahre	76 (63,9%)	77 (64,2%)	153 (64,0%)	77 (64,7%)	75 (62,5%)	152 (63,6%)
≥ 65 Jahre	43 (36,1%)	43 (35,8%)	86 (36,0%)	42 (35,3%)	45 (37,5%)	87 (36,4%)
Geschlecht						
n	119	120	239	119	120	239
Männlich	58 (48,7%)	57 (47,5%)	115 (48,1%)	56 (47,1%)	56 (46,7%)	112 (46,9%)
Gewicht an Visit 2 (kg)						
n	119	119	238	119	119	238
MW (SD)	78,2 (19,3)	78,2 (21,1)	78,2 (20,2)	77,9 (19,5)	78,2 (21,0)	78,0 (20,2)
Median	75,0	76,0	76,0	75,0	76,0	75,0
Min. ; Max.	36 ; 125	45 ; 162	36 ; 162	36 ; 125	45 ; 162	36 ; 162
Fehlende Werte	0	1	1	0	1	1
Gewicht an Visit 4 (kg)						

	FAS 1 (N= 239)			FAS 2 (N= 239)		
	gadopiclenol / gadobutrol (N=119)	gadobutrol / gadopiclenol (N=120)	Total (N=239)	gadopiclenol / gadobutrol (N=119)	gadobutrol / gadopiclenol (N=120)	Total (N=239)
n	114	120	234	119	120	239
MW (SD)	77,9 (19,5)	78,4 (20,8)	78,1 (20,1)	77,9 (19,6)	78,3 (20,8)	78,1 (20,2)
Median	74,5	76,0	75,5	74,0	76,0	75,0
Min. ; Max.	36 ; 126	45 ; 159	36 ; 159	36 ; 126	45 ; 159	36 ; 159
Fehlende Werte	5	0	5			
Größe (cm)						
n	119	120	239	119	120	239
MW (SD)	166,9 (10,6)	168,6 (9,4)	167,7 (10,0)	166,7 (10,6)	168,5 (9,5)	167,6 (10,1)
Median	165,0	168,0	167,0	165,0	168,0	167,0
Min. ; Max.	144 ; 197	148 ; 194	144 ; 197	144 ; 197	148 ; 194	144 ; 197
BMI an Visit 2 (kg/m²)						
n	119	119	238	119	119	238
MW (SD)	27,97 (6,15)	27,32 (6,13)	27,64 (6,13)	27,85 (5,95)	27,32 (6,13)	27,58 (6,03)
Median	27,43	26,17	26,79	27,43	26,17	26,79
Min. ; Max.	15,6 ; 48,4	16,5 ; 51,7	15,6 ; 51,7	15,6 ; 48,4	16,5 ; 51,7	15,6 ; 51,7
Fehlende Werte	0	1	1	0	1	1
BMI an Visit 4 (kg/m²)						
n	114	120	234	119	120	239
MW (SD)	27,88 (6,00)	27,40 (6,08)	27,63 (6,03)	27,86 (5,95)	27,39 (6,08)	27,62 (6,01)
Median	27,12	26,23	26,72	27,14	26,23	26,77
Min. ; Max.	15,6 ; 48,4	16,5 ; 50,8	15,6 ; 50,8	15,6 ; 48,4	16,5 ; 50,8	15,6 ; 50,8
Fehlende Werte	5	0	5			
Ethnizität						
n	119	120	239	119	120	239
Nicht hispanisch / Latino	113 (95,0%)	109 (90,8%)	222 (92,9%)	113 (95,0%)	109 (90,8%)	222 (92,9%)
Hispanisch / Latino	6 (5,0%)	11 (9,2%)	17 (7,1%)	6 (5,0%)	11 (9,2%)	17 (7,1%)
Ethnische Gruppe						
n	119	120	239	119	120	239
Weiss	101 (84,9%)	98 (81,7%)	199 (83,3%)	102 (85,7%)	97 (80,8%)	199 (83,3%)
Asiat	10 (8,4%)	8 (6,7%)	18 (7,5%)	10 (8,4%)	9 (7,5%)	19 (7,9%)
Andere	8 (6,7%)	14 (11,7%)	22 (9,2%)	7 (5,9%)	14 (11,7%)	21 (8,8%)
Geographische Region						
n	119	120	239	119	120	239
Nordamerika	17 (14,3%)	24 (20,0%)	41 (17,2%)	16 (13,4%)	22 (18,3%)	38 (15,9%)
Lateinamerika	5 (4,2%)	11 (9,2%)	16 (6,7%)	5 (4,2%)	11 (9,2%)	16 (6,7%)
Asien / Pazifik	9 (7,6%)	7 (5,8%)	16 (6,7%)	9 (7,6%)	8 (6,7%)	17 (7,1%)
Europa	88 (73,9%)	78 (65,0%)	166 (69,5%)	89 (74,8%)	79 (65,8%)	168 (70,3%)
Pro Patient ist für die "ethnische Gruppe" mehr als ein Eintrag möglich, so dass die Summe der Prozente oberhalb von 100% liegen kann.						
Der Prozentanteil wurde berechnet als (Anzahl in Kategorie / Anzahl nicht-fehlender Werte)*100.						
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.						
FAS 1: Alle Patienten mit radiographischen Bildern zu Baseline und gepaarten Bildern mit Gadopiclenol für die Auswertung der primären Kriteriums 1 für mindestens eine Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung						
FAS 2: Alle Patienten mit gepaarten Bildern für Gadopiclenol und Gadobutrol für die Auswertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gemachte Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie PROMISE (ergänzend)

	FAS 1 (N= 278)			FAS 2 (N= 273)		
	gadopiclenol / gadobutrol (N=145)	gadobutrol / gadopiclenol (N=133)	Total (N=278)	gadopiclenol / gadobutrol (N=140)	gadobutrol / gadopiclenol (N=133)	Total (N=273)
Alter (Jahre)						
n	145	133	278	140	133	273
MW (SD)	57,5 (12,9)	56,9 (13,1)	57,2 (13,0)	57,1 (12,6)	57,0 (13,1)	57,0 (12,8)
Median	58,0	57,0	58,0	58,0	57,0	58,0
Min. ; Max.	25 ; 82	21 ; 86	21 ; 86	25 ; 80	21 ; 86	21 ; 86
Alter nach Kategorie						
<65 Jahre	95 (65,5%)	89 (66,9%)	184 (66,2%)	94 (67,1%)	89 (66,9%)	183 (67,0%)
≥ 65 Jahre	50 (34,5%)	44 (33,1%)	94 (33,8%)	46 (32,9%)	44 (33,1%)	90 (33,0%)
Geschlecht						
n	145	133	278	140	133	273
Männlich	63 (43,4%)	51 (38,3%)	114 (41,0%)	59 (42,1%)	52 (39,1%)	111 (40,7%)
Gewicht an Visit 2 (kg)						
n	145	133	278	140	133	273
MW (SD)	75,3 (17,1)	75,5 (17,1)	75,4 (17,1)	74,6 (17,3)	75,3 (17,2)	74,9 (17,2)
Median	74,0	74,0	74,0	72,0	74,0	73,0
Min. ; Max.	40 ; 133	45 ; 124	40 ; 133	40 ; 133	45 ; 124	40 ; 133
Gewicht an Visit 4 (kg)						
n	135	133	268	140	133	273
MW (SD)	75,3 (17,4)	75,5 (17,2)	75,4 (17,3)	74,7 (17,4)	75,2 (17,2)	75,0 (17,3)
Median	73,0	74,0	73,5	72,0	74,0	73,0
Min. ; Max.	40 ; 133	45 ; 124	40 ; 133	40 ; 133	45 ; 124	40 ; 133
Visit nicht durchgeführt	10	0	10			
Größe (cm)						
n	145	133	278	140	133	273
MW (SD)	165,7 (9,6)	167,0 (9,0)	166,3 (9,3)	165,5 (9,5)	166,9 (9,0)	166,2 (9,3)
Median	165,0	167,0	165,0	164,5	167,0	165,0
Min. ; Max.	144 ; 190	143 ; 190	143 ; 190	144 ; 190	143 ; 190	143 ; 190
BMI an Visit 2 (kg/m²)						
n	145	133	278	140	133	273
MW (SD)	27,38 (5,65)	27,07 (5,83)	27,23 (5,73)	27,16 (5,69)	27,02 (5,86)	27,09 (5,76)
Median	26,35	26,30	26,33	26,15	26,30	26,18
Min. ; Max.	14,9 ; 47,8	14,4 ; 45,0	14,4 ; 47,8	14,9 ; 47,8	14,4 ; 45,0	14,4 ; 47,8
BMI an Visit 4 (kg/m²)						
n	135	133	268	140	133	273

	FAS 1 (N= 278)			FAS 2 (N= 273)		
	gadopiclenol / gadobutrol (N=145)	gadobutrol / gadopiclenol (N=133)	Total (N=278)	gadopiclenol / gadobutrol (N=140)	gadobutrol / gadopiclenol (N=133)	Total (N=273)
MW (SD)	27,38 (5,76)	27,07 (5,87)	27,22 (5,81)	27,22 (5,72)	27,01 (5,91)	27,11 (5,80)
Median	26,50	26,08	26,33	26,33	26,08	26,18
Min. ; Max.	14,9 ; 47,4	14,4 ; 45,0	14,4 ; 47,4	14,9 ; 47,4	14,4 ; 45,0	14,4 ; 47,4
Visit nicht durchgeführt	10	0	10			
Ethnizität						
n	145	133	278	140	133	273
Nicht hispanisch / Latino	114 (78,6%)	113 (85,0%)	227 (81,7%)	110 (78,6%)	113 (85,0%)	223 (81,7%)
Hispanisch / Latino	31 (21,4%)	20 (15,0%)	51 (18,3%)	30 (21,4%)	20 (15,0%)	50 (18,3%)
Ethnische Gruppe						
n	145	133	278	140	133	273
Weiss	102 (70,3%)	94 (70,7%)	196 (70,5%)	97 (69,3%)	94 (70,7%)	191 (70,0%)
Asiat	22 (15,2%)	22 (16,5%)	44 (15,8%)	24 (17,1%)	22 (16,5%)	46 (16,8%)
Andere	21 (14,5%)	17 (12,8%)	38 (13,7%)	19 (13,6%)	17 (12,8%)	38 (13,9%)
Geographische Region						
n	145	133	278	140	133	273
Nordamerika	27 (18,6%)	18 (13,5%)	45 (16,2%)	28 (20,0%)	18 (13,5%)	46 (16,8%)
Lateinamerika	18 (12,4%)	12 (9,0%)	30 (10,8%)	17 (12,1%)	12 (9,0%)	29 (10,6%)
Asien / Pazifik	22 (15,2%)	22 (16,5%)	44 (15,8%)	23 (16,4%)	22 (16,5%)	45 (16,5%)
Europa	78 (53,8%)	81 (60,9%)	159 (57,2%)	72 (51,4%)	81 (60,9%)	153 (56,0%)
Pro Patient ist für die "ethnische Gruppe" mehr als ein Eintrag möglich, so dass die Summe der Prozente oberhalb von 100% liegen kann.						
Der Prozentanteil wurde berechnet als (Anzahl in Kategorie / Anzahl nicht-fehlender Werte)*100.						
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.						
FAS 1: Alle Patienten mit radiographischen Bildern zu Baseline und gepaarten Bildern mit Gadopiclenol für die Auswertung der primären Kriteriums 1 für mindestens eine Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung						
FAS 2: Alle Patienten mit gepaarten Bildern für Gadopiclenol und Gadobutrol für die Auswertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gemachte Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden keine für die Ableitung des Zusatznutzens von Gadopichlenol geeigneten Studien identifiziert. Im Folgenden werden die ergänzend dargestellten Studien PICTURE und PROMISE hinsichtlich Studiendesign, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

PICTURE

Die Studie PICTURE ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, cross-over, multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit bekannten oder hochgradigem Verdacht auf Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS).

Nach einem Screening-Zeitraum von sieben Tagen wurden die Patienten auf die Sequenz Gadopichlenol gefolgt von Gadobutrol oder für die umgekehrte Reihenfolge randomisiert. Nach der Kontrastmittelgabe und der Bildgebung mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) wurde ein Sicherheits-Follow-up von 2 bis 14 Tagen durchgeführt. Danach erfolgte die Gabe des zweiten Kontrastmittels und der Bildgebung mittels MRT. Auch hier folgte ein Sicherheits-Follow-up. Die MRT-Bilder wurden dann in einer zentralen, verblindeten Bewertung von drei unabhängigen Bewertern evaluiert. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte durch den Prüfarzt. Für die Nutzenbewertung wird der doppelblinde Behandlungszeitraum ergänzend dargestellt.

Fragestellung

Ziele der Studie PICTURE waren:

- Der Nachweis der Überlegenheit von Gadopichlenol gegenüber MRT Bildern ohne Kontrastmittel zur Visualisierung von ZNS-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung (primäres Kriterium 1).
- Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Gadopichlenol gegenüber Gadobutrol zur Visualisierung von ZNS-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung (primäres Kriterium 2).

Randomisierung

Die Randomisierung der Reihenfolge der beiden Kontrastmittel erfolgte zu Visite 2 mittels interaktivem Internetbasierten Antwortsystem (IWRS) in Blöcken pro Zentrum. Die Prüfarzte hatten keinen Zugang zu unverblindeten Daten, da die Applikation der beiden Kontrastmittel von einer dritten Person durchgeführt wurde, die nicht in die weiteren Studienprozeduren involviert war. Eine verblindete Zuteilung zu den Gruppen als auch die Doppelverblindung der Patienten und Prüfarzte war damit sichergestellt. Auch die Bewerter der zentralen Bewertung waren während der gesamten Studien verblindet.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Kontrastmittel wurden in der durch die Randomisierung vorgegebenen Reihenfolge verabreicht und dann die MRT Bildgebung durchgeführt.

Gadopiclenol wurde in der Dosierung von 0,05 mmol/kg Körpergewicht als eine intravenöse Gabe gemäß Fachinformation appliziert. Gadobutrol wurde in der Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht als eine intravenöse Gabe gemäß Fachinformation appliziert.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

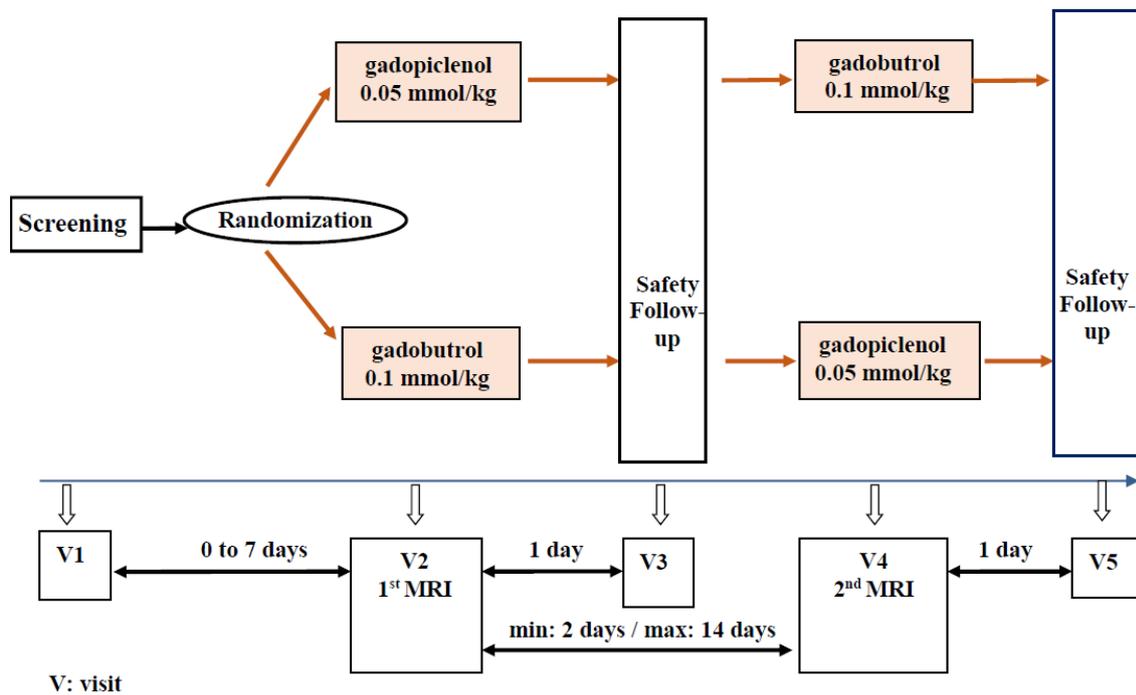


Abbildung 4-3: Design der Studie PICTURE
MRI=Magnet Resonanz Tomographie; V=Visite

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 256 randomisierte Patienten von insgesamt 260 gescreenten Patienten. Von den 256 Patienten wurden in das FAS 1 und in das FAS 2 jeweils 239 Patienten eingeschlossen.

Die Populationen FAS 1 und FAS 2 waren dabei wie folgt definiert:

FAS 1: Alle Patienten mit radiographischen Bildern zu Baseline und gepaarten Bildern mit Gadopiclenol für die Auswertung der primären Kriteriums 1 für mindestens eine Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung

FAS 2: Alle Patienten mit gepaarten Bildern für Gadopicienol und Gadobutrol für die Auswertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung

Das mediane Alter betrug 59 Jahre. Etwa die Hälfte der Patienten war männlich. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-10 dargestellt.

Durch das Cross-over Design ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte

Die Endpunkte umfassen die diagnostische Wirksamkeit und die unerwünschten Ereignisse.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Die folgenden Endpunkte wurden in der Studie PICTURE erhoben und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt:

Mortalität

- Fatale unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels Magnetresonanz-Tomographie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- keine Daten verfügbar

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - schweres UE
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, das zum Therapieabbruch führte
 - UE von speziellem Interesse (UESI, es wurden keine UESI im Studienprotokoll definiert).

Datenschnitte

Der Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums war der 11.09.2020. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie PICTURE sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Etwa drei Viertel der Studienpopulation wurde in Studienzentren in Europa eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. Die Intervention mit beiden Kontrastmitteln erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Gadopiclenol bzw. Gadobutrol in Deutschland.[1, 7]

PROMISE

Die Studie PROMISE ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, cross-over, multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit bekannten oder hochgradigem Verdacht auf Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS).

Nach einem Screening-Zeitraum von sieben Tagen wurden die Patienten auf die Sequenz Gadopiclenol gefolgt von Gadobutrol oder für die umgekehrte Reihenfolge randomisiert. Nach der Kontrastmittelgabe und der Bildgebung mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) wurde ein Sicherheits-Follow-up von 2 bis 14 Tagen durchgeführt. Danach erfolgte die Gabe des zweiten Kontrastmittels und der Bildgebung mittels MRT. Auch hier folgte ein Sicherheits-Follow-up. Die MRT-Bilder wurden dann in einer zentralen, verblindeten Bewertung von drei unabhängigen Bewertern evaluiert. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte durch den Prüfarzt. Für die Nutzenbewertung wird der doppelblinde Behandlungszeitraum ergänzend dargestellt.

Fragestellung

Ziele der Studie PROMISE waren:

- Der Nachweis der Überlegenheit von Gadopiclenol gegenüber MRT Bildern ohne Kontrastmittel zur Visualisierung von Läsionen im Körper in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung (primäres Kriterium 1).
- Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol zur Visualisierung von Läsionen im Körper in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung (primäres Kriterium 2).

Randomisierung

Die Randomisierung der Reihenfolge der beiden Kontrastmittel erfolgte zu Visite 2 mittels interaktivem Internetbasierten Antwortsystem (IWRS) in Blöcken pro Zentrum. Die Prüfarzte hatten keinen Zugang zu unverblindeten Daten, da die Applikation der beiden Kontrastmittel von einer dritten Person durchgeführt wurde, die nicht in die weiteren Studienprozeduren involviert war. Eine verblindete Zuteilung zu den Gruppen als auch die Doppelverblindung der

Patienten und Prüferärzte war damit sichergestellt. Auch die Bewerter der zentralen Bewertung waren während der gesamten Studien verblindet.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Kontrastmittel wurden in der durch die Randomisierung vorgegebenen Reihenfolge verabreicht und dann die MRT Bildgebung durchgeführt.

Gadopiclenol wurde in der Dosierung von 0,05 mmol/kg Körpergewicht als eine intravenöse Gabe gemäß Fachinformation appliziert. Gadobutrol wurde in der Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht als eine intravenöse Gabe gemäß Fachinformation appliziert.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

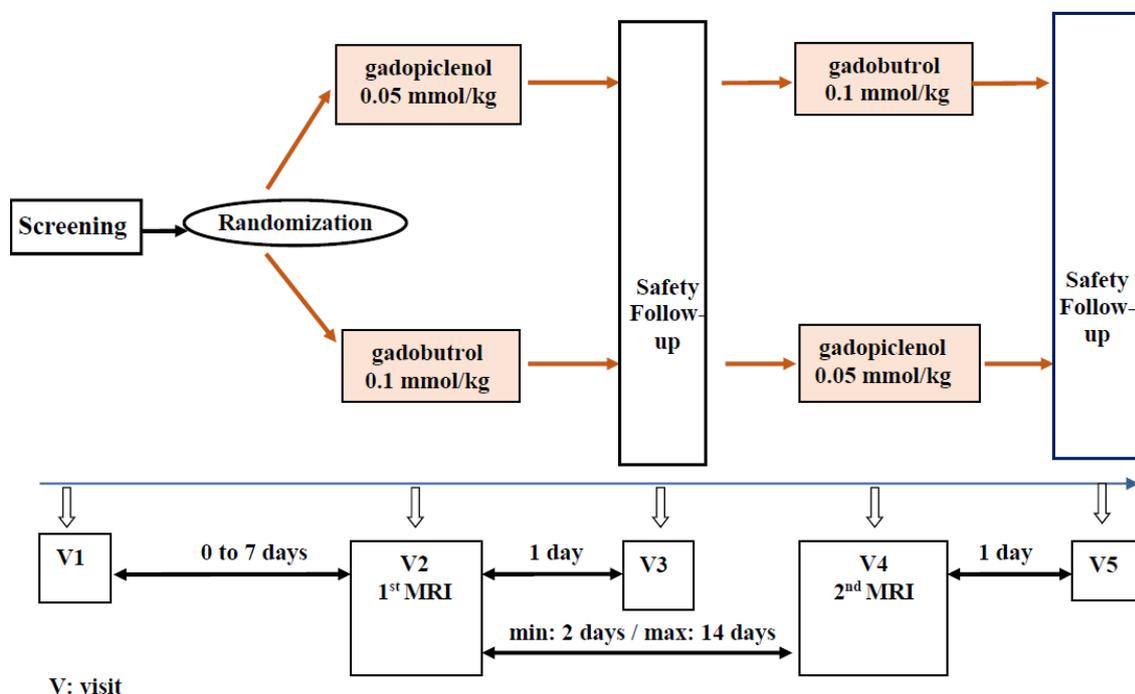


Abbildung 4-4: Design der Studie PROMISE
MRI=Magnet Resonanz Tomographie; V=Visite

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 304 randomisierte Patienten von insgesamt 324 gescreenten Patienten. Von den 304 Patienten wurden in das FAS 1 278 Patienten und in das FAS 2 273 Patienten eingeschlossen.

Die Populationen FAS 1 und FAS 2 waren dabei wie folgt definiert:

FAS 1: Alle Patienten mit radiographischen Bildern zu Baseline und gepaarten Bildern mit Gadopiclesol für die Auswertung der primären Kriteriums 1 für mindestens eine Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung

FAS 2: Alle Patienten mit gepaarten Bildern für Gadopiclesol und Gadobutrol für die Auswertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Bewerter in der zentralen Bewertung

Das mediane Alter betrug 57 Jahre. Etwa 40% der Patienten waren männlich. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Durch das Cross-over Design ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte

Die Endpunkte umfassen die diagnostische Wirksamkeit und die unerwünschten Ereignisse.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Die folgenden Endpunkte wurden in der Studie PROMISE erhoben und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt:

Mortalität

- Fatale unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- Endpunkte zur radiographischen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- keine Daten verfügbar

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - schweres UE
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, das zum Therapieabbruch führte
 - UE von speziellem Interesse (UESI, es wurden keine UESI im Studienprotokoll definiert).

Datenschnitte

Der Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums war der 09.12.2020. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie PROMISE sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Etwa drei Viertel der Studienpopulation wurde in Studienzentren in Europa eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. Die Intervention mit beiden Kontrastmitteln erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Gadopiclenol bzw. Gadobutrol in Deutschland.[1, 7]

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PICTURE (ergänzend)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PROMISE (ergänzend)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ergänzend dargestellten Studien PICTURE und PROMISE sind doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studien. Diese werden für die Darstellung des Nutzens von Gadopiclenol herangezogen. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktivem Randomisierungssystems durchgeführt. Daher ist auch eine verdeckte

Zuteilung zu den Gruppen in den Cross-over Studien gewährleistet. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (im Rahmen der Sicherheits- endpunkte)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Morbidität Endpunkte zur Bildgebung	Sicherheits- endpunkte
PICTURE (ergänzend)	Ja	Nein	Ja	Ja
PROMISE (ergänzend)	Ja	Nein	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Endpunktdarstellung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkten der radiographischen Bildgebung mittels MRT

Studie	Operationalisierung
PICTURE (GDX-44-010)	<p>Der Endpunkt Diagnostische Wirksamkeit wurde anhand folgender Analysen dargestellt:</p> <p>Kriterien für die Visualisierung der Läsionen als Abgrenzung des Randes, interne Morphologie und Grad der Kontrastverstärkung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=239). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.</p> <p>Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel als festen Faktor und Patient als zufälligen Faktor. Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -0,35</p> <p>Technische Eignung der Bilder.</p> <p>Die Auswertung wurde rein deskriptiv als Häufigkeiten ausgewertet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population aller randomisierten Patienten (N=251).</p> <p>Anzahl der Läsionen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.</p> <p>Zusätzlich wurde die Differenz der Kontrastmittel berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.</p> <p>Das Modell beinhaltet den Faktor Anzahl der Läsionen als abhängige Variable und das Kontrastmittel und die Periode als feste Faktoren</p> <p>Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit.</p> <p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241).</p> <p>Nur Patienten mit mindestens einer Läsion werden präsentiert.</p> <p>Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten.</p>

	<p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241).</p> <p>Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241).</p> <p>Konkordanz der Detektion von Läsionen</p> <p>Im Zulassungsprozess zu Gadopliclenol wurde eine weitere Bewertung der MRT-Bilder von der EMA angefordert. In dieser zweiten zentralen Bewertung wurden die Ergebnisse von weiteren, unabhängigen und verblindeten Bewertern bezüglich der Konkordanz der Detektion von Läsionen analysiert. Drei Bewerter evaluierten die Bilder zu ZNS.</p> <p>Hierbei wurde von den Bewertern ermittelt, ob eine Läsion detektiert werden konnte und im Falle einer Läsion wurde die Läsionsnummer und die Lokalisation dokumentiert. Ein weiterer unabhängiger Bewerter der Konkordanz führte die Bewertungen zusammen und erstellte Referenznummern für die Läsionen. Im Fall nicht-konkordanter Bewertungen evaluierte der Konkordanz-Bewerter, welchen Einfluss die Diskordanz der Bewertungen auf die Bildinterpretation in der klinischen Praxis hätte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241).</p>
<p>PROMISE (GDX-44-011)</p>	<p>Der Endpunkt Diagnostische Wirksamkeit wurde anhand folgender Analysen dargestellt: Kriterien für die Visualisierung der Läsionen als Abgrenzung des Randes, interne Morphologie und Grad der Kontrastverstärkung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=273). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.</p> <p>Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel als festen Faktor und Patient als zufälligen Faktor. Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -0,35</p> <p>Technische Eignung der Bilder.</p> <p>Die Auswertung wurde rein deskriptiv als Häufigkeiten ausgewertet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population aller randomisierten Patienten (N=300).</p> <p>Anzahl der Läsionen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet. Zusätzlich wurde die Differenz der Kontrastmittel berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.</p> <p>Das Modell beinhaltet den Faktor Anzahl der Läsionen als abhängige Variable und das Kontrastmittel und die Periode als feste Faktoren</p> <p>Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit.</p> <p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).</p> <p>Nur Patienten mit mindestens einer Läsion werden präsentiert.</p> <p>Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten.</p> <p>Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).</p> <p>Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung.</p>

Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).

Konkordanz der Detektion von Läsionen

Im Zulassungsprozess zu Gadopliclenol wurde eine weitere Bewertung der MRT-Bilder von der EMA angefordert. In dieser zweiten zentralen Bewertung wurden die Ergebnisse von weiteren, unabhängigen und verblindeten Bewertern bezüglich der Konkordanz der Detektion von Läsionen analysiert. Drei Bewerter evaluierten die Bilder zu Kopf und Nacken (MRT-Bilder der Studie PROMISE), drei Bewerter evaluierten die Bilder zum Thorax (MRT-Bilder der Studie PROMISE) und drei Bewerter evaluierten die Bilder des Abdomen, Pelvis und muskuloskeletalen Systems (MRT-Bilder der Studie PROMISE).

Hierbei wurde von den Bewertern ermittelt, ob eine Läsion detektiert werden konnte und im Falle einer Läsion wurde die Läsionsnummer und die Lokalisation dokumentiert. Drei weitere unabhängige Bewerter der Konkordanz, je einer für "Kopf und Nacken", "Thorax" und "Abdomen, Pelvis und muskuloskeletales System", führten die Bewertungen für ihren Bereich zusammen und erstellten Referenznummern für die Läsionen. Im Fall nicht-konkordanter Bewertungen evaluierte der Konkordanz-Bewerter, welchen Einfluss die Diskordanz der Bewertungen auf die Bildinterpretation in der klinischen Praxis hätte.

Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der radiographischen Bildgebung mittels MRT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PICTURE (ergänzend)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROMISE (ergänzend)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für beide Studien PICTURE und PROMISE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren entweder verblindete Experten, die in einem zentralen Review die Bilddaten ausgewertet haben, oder der verblindete Prüfarzt. Das

ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegen keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopliclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kriterien für die Visualisierung der Läsionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Kriterien für die Visualisierung der Läsionen – FAS 2 Population

Tabelle 4-16: Ergebnisse des gemischten Modells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopliclenol	Gadobutrol	Differenz		
Abgrenzung des Randes						
Reader 1	230	3,91 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,02 (0,02)	[-0,06 ; 0,02]	<,0001
Reader 2	234	3,64 (0,04)	3,61 (0,04)	0,03 (0,04)	[-0,04 ; 0,10]	<,0001
Reader 3	223	3,97 (0,01)	3,95 (0,01)	0,02 (0,02)	[-0,01 ; 0,05]	<,0001
Interne Morphologie						
Reader 1	230	3,93 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,04 ; 0,03]	<,0001
Reader 2	234	3,64 (0,04)	3,62 (0,04)	0,02 (0,03)	[-0,05 ; 0,09]	<,0001
Reader 3	223	3,97 (0,02)	3,92 (0,02)	0,05 (0,02)	[0,01 ; 0,08]	<,0001
Grad der Kontrastverstärkung						
Reader 1	230	3,78 (0,04)	3,77 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,04 ; 0,06]	<,0001
Reader 2	234	3,58 (0,04)	3,52 (0,04)	0,05 (0,04)	[-0,02 ; 0,12]	<,0001
Reader 3	223	3,90 (0,03)	3,81 (0,03)	0,09 (0,03)	[0,03 ; 0,15]	<,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=239). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.						
Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel als festen Faktor und Patient als zufälligen Faktor. Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -0,35						
KI: Konfidenzintervall ; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.						
Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 14.2.1.4						

Tabelle 4-17: Ergebnisse des gemischten Modells mit Faktor Reader für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopliclenol	Gadobutrol	Differenz		
Abgrenzung des Randes	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02 ; 0,05]	0,5025
Interne Morphologie	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01 ; 0,05]	0,2006
Grad der Kontrastverstärkung	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01 ; 0,09]	0,0172

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=239). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.
Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel und den Reader als feste Faktoren und Patient als zufälligen Faktor.
KI: Konfidenzintervall ; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.
Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 14.2.1.18

Tabelle 4-18: Ergebnisse des gemischten Modells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopiclenol	Gadobutrol	Differenz		
Abgrenzung des Randes						
Reader 1	250	3,81 (0,03)	3,80 (0,03)	0,01 (0,03)	[-0,05 ; 0,06]	<,0001
Reader 2	231	3,55 (0,05)	3,53 (0,05)	0,02 (0,04)	[-0,05 ; 0,10]	<,0001
Reader 3	254	3,52 (0,03)	3,56 (0,03)	-0,04 (0,03)	[-0,09 ; 0,02]	<,0001
Interne Morphologie						
Reader 1	250	3,82 (0,02)	3,82 (0,02)	-0,00 (0,03)	[-0,05 ; 0,05]	<,0001
Reader 2	231	3,76 (0,03)	3,75 (0,03)	0,01 (0,03)	[-0,06 ; 0,08]	<,0001
Reader 3	254	3,72 (0,03)	3,76 (0,03)	-0,03 (0,02)	[-0,08 ; 0,02]	<,0001
Grad der Kontrastverstärkung						
Reader 1	250	3,68 (0,04)	3,67 (0,04)	0,01 (0,04)	[-0,06 ; 0,08]	<,0001
Reader 2	231	2,90 (0,07)	2,87 (0,07)	0,03 (0,05)	[-0,07 ; 0,12]	<,0001
Reader 3	254	3,36 (0,04)	3,38 (0,04)	-0,02 (0,03)	[-0,08 ; 0,04]	<,0001

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=273). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.
Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel als festen Faktor und Patient als zufälligen Faktor. Nicht-Unterlegenheitsgrenze: -0,35
KI: Konfidenzintervall ; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.
Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 14.2.1.4

Tabelle 4-19: Ergebnisse des gemischten Modells mit Faktor Reader für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Kriterien für die Visualisierung der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopiclenol	Gadobutrol	Differenz		
Abgrenzung des Randes	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05 ; 0,04]	0,8987
Interne Morphologie	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05 ; 0,03]	0,6822
Grad der Kontrastverstärkung	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05 ; 0,07]	0,8546

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population FAS 2 (N=273). Es wurden nur zusammenpassende Läsionen betrachtet.
Das gemischte Modell beinhaltet den Faktor Läsionsvisualisierung als abhängige Variable, das Kontrastmittel, die Periode und den Reader sowie die Interaktion zwischen Reader und Kontrastmittel als feste Faktoren und Patient als zufälligen Faktor.
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.
Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 14.2.1.26

Technische Eignung der Bilder – Alle randomisierten Patienten

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Technische Eignung der Bilder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=246)	Gadobutrol (N=245)	Gadopiclenol (N=246)	Gadobutrol (N=245)	Gadopiclenol (N=246)	Gadobutrol (N=245)
Technische Eignung der Bilder						
n	246	245	246	245	246	245
Nicht diagnostisch	0	0	0	0	1 (0,4%)	0
Schlecht	4 (1,6%)	0	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Ausreichend	10 (4,1%)	12 (4,9%)	46 (18,7%)	47 (19,2%)	10 (4,1%)	4 (1,6%)
Gut	232 (94,3%)	233 (95,1%)	198 (80,5%)	197 (80,4%)	234 (95,1%)	239 (97,6%)
Sind die Bilder bewertbar?						
n	246	245	246	245	245	245
Ja	246 (100%)	244 (99,6%)	246 (100%)	245 (100%)	244 (99,6%)	244 (99,6%)
Nein	0	1 (0,4%)	0	0	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Nicht diagnostisch	0	0	0	0	1	0
Falls nein: Begründung						
n	0	1	0	0	1	1
Technisches Versagen der Injektion	0	0	0	0	0	1 (100%)
Anderes	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population aller randomisierten Patienten (N=251).						
Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-16						

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Technische Eignung der Bilder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=286)	Gadobutrol (N=289)	Gadopiclenol (N=286)	Gadobutrol (N=289)	Gadopiclenol (N=286)	Gadobutrol (N=289)
Technische Eignung der Bilder						
n	286	289	286	289	286	289
Nicht diagnostisch	0	0	1 (0,3%)	0	0	0
Schlecht	6 (2,1%)	7 (2,4%)	9 (3,1%)	4 (1,4%)	19 (6,6%)	16 (5,5%)
Ausreichend	13 (4,5%)	9 (3,1%)	27 (9,4%)	24 (8,3%)	65 (22,7%)	64 (22,1%)
Gut	267 (93,4%)	273 (94,5%)	249 (87,1%)	261 (90,3%)	202 (70,6%)	209 (72,3%)
Sind die Bilder bewertbar?						
n	286	289	285	289	286	289
Ja	286 (100%)	287 (99,3%)	284 (99,6%)	289 (100%)	285 (99,7%)	288 (99,7%)
Nein	0	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Nicht diagnostisch	0	0	1	0	0	0
Falls nein: Begründung						
n	0	2	1	0	1	1
Artefakte durch Maschine	0	0	1 (100%)	0	0	0
Technisches Versagen der Injektion	0	1 (50,0%)	0	0	0	0
Anderes	0	1 (50,0%)	0	0	1 (100%)	1 (100%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Population aller randomisierten Patienten (N=300). Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-19						

Anzahl der Läsionen – Erweiterte FAS 2 Population

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)
Anzahl Läsionen						
n	241	240	241	241	239	240
MW (SD)	2,1 (2,3)	2,0 (2,2)	2,9 (7,8)	2,9 (8,1)	2,1 (3,9)	2,4 (5,0)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min. ; Max.	0 ; 10	0 ; 10	1 ; 99	1 ; 99	0 ; 35	0 ; 48
Nicht bewertbar	0	1	0	0	2	1
Kategorien						
Keine Läsion	2 (0,8%)	3 (1,3%)	0	0	9 (3,8%)	10 (4,2%)
1 Läsion	158 (65,6%)	160 (66,7%)	154 (63,9%)	156 (64,7%)	161 (67,4%)	161 (67,1%)
2 Läsionen	34 (14,1%)	36 (15,0%)	37 (15,4%)	35 (14,5%)	40 (16,7%)	29 (12,1%)
3 Läsionen	13 (5,4%)	13 (5,4%)	16 (6,6%)	13 (5,4%)	7 (2,9%)	12 (5,0%)
>3 Läsionen	34 (14,1%)	28 (11,7%)	34 (14,1%)	37 (15,4%)	22 (9,2%)	28 (11,7%)
Nicht bewertbar	0	1	0	0	2	1
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung. Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-19						

Tabelle 4-23: Ergebnisse des negativ-binomialen Regressionsmodells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopiclenol	Gadobutrol	Differenz		
Reader 1	481	2,10 (0,12)	1,97 (0,12)	0,12 (0,17)	[-0,21 ; 0,45]	0,4762
Reader 2	482	2,89 (0,21)	2,88 (0,22)	0,01 (0,31)	[-0,60 ; 0,61]	0,9864
Reader 3	479	2,08 (0,15)	2,35 (0,17)	-0,28 (0,22)	[-0,72 ; 0,16]	0,2157

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.
Das Modell beinhaltet den Faktor Anzahl der Läsionen als abhängige Variable und das Kontrastmittel und die Periode als feste Faktoren
KI: Konfidenzintervall ; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.
Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-20 (Extended FAS 2)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=276)	Gadobutrol (N=276)	Gadopiclenol (N=276)	Gadobutrol (N=276)	Gadopiclenol (N=276)	Gadobutrol (N=276)
Anzahl Läsionen						
n	276	274	274	276	275	275
MW (SD)	3,0 (3,9)	2,7 (2,9)	2,4 (6,6)	2,5 (6,6)	2,5 (3,1)	2,5 (3,6)
Median	2,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0
Min. ; Max.	0 ; 30	0 ; 20	0 ; 99	0 ; 99	0 ; 30	0 ; 35
Nicht bewertbar	0	2	2	0	1	1
Kategorien						
Keine Läsion	5 (1,8%)	4 (1,5%)	13 (4,7%)	11 (4,0%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
1 Läsion	124 (44,9%)	128 (46,7%)	169 (61,7%)	164 (59,4%)	132 (48,0%)	135 (49,1%)
2 Läsionen	47 (17,0%)	43 (15,7%)	39 (14,2%)	48 (17,4%)	62 (22,5%)	63 (22,9%)
3 Läsionen	49 (17,8%)	53 (19,3%)	19 (6,9%)	19 (6,9%)	41 (14,9%)	39 (14,2%)
>3 Läsionen	51 (18,5%)	46 (16,8%)	34 (12,4%)	34 (12,3%)	39 (14,2%)	37 (13,5%)
Nicht bewertbar	0	2	2	0	1	1

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.
Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-22

Tabelle 4-25: Ergebnisse des negativ-binomialen Regressionsmodells für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Anzahl der Läsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	n	LS-MW (SE)			95% KI der Differenz	p-Wert
		Gadopiclenol	Gadobutrol	Differenz		
Reader 1	276	3,03 (0,17)	2,70 (0,15)	0,33 (0,23)	[-0,11 ; 0,77]	0,1452
Reader 2	276	2,34 (0,16)	2,49 (0,17)	-0,15 (0,24)	[-0,62 ; 0,31]	0,5193
Reader 3	276	2,47 (0,14)	2,53 (0,14)	-0,05 (0,19)	[-0,44 ; 0,33]	0,7799

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). Es wurden zusammenpassende und nicht-zusammenpassende Läsionen betrachtet.

Das Modell beinhaltet den Faktor Anzahl der Läsionen als abhängige Variable und das Kontrastmittel und die Periode als feste Faktoren
 KI: Konfidenzintervall ; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE: Standard Fehler.
 Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-23 (Extended FAS 2)

Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit – Erweiterte FAS 2 Population

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=239)*	Gadobutrol (N=237)*	Gadopiclenol (N=241)*	Gadobutrol (N=241)*	Gadopiclenol (N=230)*	Gadobutrol (N=230)*
Radiologische Diagnose						
n	239	237	241	241	230	230
Nicht bewertbar	0	0	0	0	0	0
Gliatomor, Grad I/II	3 (1,3%)	4 (1,7%)	6 (2,5%)	5 (2,1%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)
Gliatomor, Grad III/IV	66 (27,6%)	65 (27,4%)	52 (21,6%)	56 (23,2%)	61 (26,5%)	68 (29,6%)
Gliatomor, Grad nicht bestimmbar	1 (0,4%)	2 (0,8%)	9 (3,7%)	13 (5,4%)	4 (1,7%)	2 (0,9%)
Meningiom	82 (34,3%)	83 (35,0%)	78 (32,4%)	77 (32,0%)	87 (37,8%)	88 (38,3%)
Schwannom	28 (11,7%)	24 (10,1%)	20 (8,3%)	22 (9,1%)	28 (12,2%)	21 (9,1%)
Hypophysenadenom	5 (2,1%)	3 (1,3%)	9 (3,7%)	10 (4,1%)	4 (1,7%)	4 (1,7%)
Hirismetastase	47 (19,7%)	49 (20,7%)	52 (21,6%)	46 (19,1%)	38 (16,5%)	38 (16,5%)
Wirbelsäulenmetastasen	0	0	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0	0
Entzündung	0	0	1 (0,4%)	0	0	0
Abszess	0	0	6 (2,5%)	2 (0,8%)	0	0
Schlaganfall	0	0	1 (0,4%)	3 (1,2%)	0	0
Gefäßmissbildung	1 (0,4%)	0	0	0	0	0
Andere	6 (2,5%)	7 (3,0%)	6 (2,5%)	6 (2,5%)	6 (2,6%)	6 (2,6%)
Niveau der diagnostischen Sicherheit						
2 = Schlecht: unsicher	0	0	2 (0,8%)	4 (1,7%)	0	1 (0,4%)
3 = Moderat: mäßig sicher	5 (2,1%)	8 (3,4%)	22 (9,1%)	15 (6,2%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)
4 = Hoch: gute Sicherheit	73 (30,5%)	76 (32,1%)	58 (24,1%)	70 (29,0%)	14 (6,1%)	22 (9,6%)
5 = Exzellent: sehr sicher	161 (67,4%)	153 (64,6%)	159 (66,0%)	152 (63,1%)	214 (93,0%)	205 (89,1%)
MW (SD)	4,7 (0,5)	4,6 (0,6)	4,6 (0,7)	4,5 (0,7)	4,9 (0,3)	4,9 (0,4)
Median	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Min. ; Max.	3 ; 5	3 ; 5	2 ; 5	2 ; 5	3 ; 5	2 ; 5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). * Nur Patienten mit mindestens einer Läsion werden präsentiert. Keine fehlenden Werte. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung. Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-24						

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Radiologische Diagnose und Niveau der diagnostischen Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=271)*	Gadobutrol (N=270)*	Gadopiclenol (N=261)*	Gadobutrol (N=265)*	Gadopiclenol (N=274)*	Gadobutrol (N=274)*
Radiologische Diagnose						
n	271	270	261	265	274	274
Negativ	0	0	2 (0,8%)	0	0	0
Gutartig	12 (4,4%)	10 (3,7%)	40 (15,3%)	42 (15,8%)	46 (16,8%)	54 (19,7%)
Wahrscheinlich gutartig	17 (6,3%)	15 (5,6%)	13 (5,0%)	23 (8,7%)	28 (10,2%)	36 (13,1%)
Geringer Verdacht der Malignität	27 (10,0%)	21 (7,8%)	12 (4,6%)	15 (5,7%)	34 (12,4%)	30 (10,9%)
Intermediärer Verdacht der Malignität	47 (17,3%)	46 (17,0%)	39 (14,9%)	36 (13,6%)	59 (21,5%)	41 (15,0%)
Mäßig hoher Verdacht der Malignität	168 (62,0%)	178 (65,9%)	155 (59,4%)	149 (56,2%)	107 (39,1%)	113 (41,2%)
Niveau der diagnostischen Sicherheit						
1 = Null: sehr unsicher	0	0	0	1 (0,4%)	0	0
2 = Schlecht: unsicher	0	0	1 (0,4%)	3 (1,1%)	5 (1,8%)	2 (0,7%)
3 = Moderat: mäßig sicher	6 (2,2%)	4 (1,5%)	36 (13,8%)	30 (11,3%)	34 (12,4%)	20 (7,3%)
4 = Hoch: gute Sicherheit	47 (17,3%)	63 (23,3%)	57 (21,8%)	50 (18,9%)	178 (65,0%)	188 (68,6%)
5 = Exzellent: sehr sicher	218 (80,4%)	203 (75,2%)	167 (64,0%)	181 (68,3%)	57 (20,8%)	64 (23,4%)
MW (SD)	4,8 (0,5)	4,7 (0,5)	4,5 (0,7)	4,5 (0,8)	4,0 (0,6)	4,1 (0,6)
Median	5,0	5,0	5,0	5,0	4,0	4,0
Min. ; Max.	3 ; 5	3 ; 5	2 ; 5	1 ; 5	2 ; 5	2 ; 5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).						
* Nur Patienten mit mindestens einer Läsion werden präsentiert. Keine fehlenden Werte.						
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.						
Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-28						

Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten – Erweiterte FAS 2 Population

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Lokale Evaluierung der MRT-Bilder – Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

Gadopiclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten			
240	56 (23,3)	241	57 (23,6)
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests			
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-26			

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Lokale Evaluierung der MRT-Bilder – Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

Gadopiclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Einfluss auf den Behandlungsplan des Patienten			
276	83 (30,1)	276	81 (29,4)
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests			
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-30			

Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung – Erweiterte FAS 2 Population

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

	Reader 4 (N=241)	Reader 5 (N=241)	Reader 6 (N=241)
Übergreifende diagnostische Präferenz			
N	241	241	241
Gadopiclenol wird gegenüber Gadobutrol bevorzugt	108 (44,8%)	131 (54,4%)	138 (57,3%)
Keine Präferenz	98 (40,7%)	52 (21,6%)	56 (23,2%)
Gadobutrol wird gegenüber Gadopiclenol bevorzugt	35 (14,5%)	58 (24,1%)	47 (19,5%)
p-Wert ^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Falls Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol bevorzugt wurde: Begründung*			
N	108	131	138
Kontrastverstärkung überlegen	95 (88,0%)	130 (99,2%)	135 (97,8%)
Abgrenzung der normalen Struktur besser	78 (72,2%)	114 (87,0%)	86 (62,3%)
Abgrenzung mindestens einer Läsion besser	90 (83,3%)	122 (93,1%)	87 (63,0%)
Bessere Visualisierung der internen Struktur der Läsionen	61 (56,5%)	106 (80,9%)	89 (64,5%)
Mehr Läsionen wurden identifiziert	4 (3,7%)	3 (2,3%)	4 (2,9%)
Größere diagnostische Sicherheit	23 (21,3%)	5 (3,8%)	12 (8,7%)
Falls diagnostische Sicherheit größer war, Begründung *			
n	23	5	12
Detektion der Läsionen	15 (65,2%)	3 (60,0%)	5 (41,7%)
Charakterisierung der Erkrankung	18 (78,3%)	1 (20,0%)	8 (66,7%)
Definition des Ausmaßes der Erkrankung	20 (87,0%)	3 (60,0%)	3 (25,0%)
Andere	0	2 (40,0%)	0
Falls Gadobutrol gegenüber Gadopiclenol bevorzugt wurde: Begründung*			
n	35	58	47
Kontrastverstärkung überlegen	19 (54,3%)	58 (100%)	45 (95,7%)
Abgrenzung der normalen Struktur besser	13 (37,1%)	38 (65,5%)	29 (61,7%)
Abgrenzung mindestens einer Läsion besser	31 (88,6%)	55 (94,8%)	32 (68,1%)
Bessere Visualisierung der internen Struktur der Läsionen	26 (74,3%)	51 (87,9%)	33 (70,2%)
Mehr Läsionen wurden identifiziert	2 (5,7%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)
Größere diagnostische Sicherheit	8 (22,9%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)
Falls diagnostische Sicherheit größer war, Begründung *			
n	8	3	3
Detektion der Läsionen	7 (87,5%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Charakterisierung der Erkrankung	7 (87,5%)	0	1 (33,3%)
Definition des Ausmaßes der Erkrankung	7 (87,5%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Andere	0	3 (100%)	0

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241).
a: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
* Es war mehr als ein Eintrag möglich.
Quelle: CSR PICTURE [2], Tabelle 11-32

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Übergreifende diagnostische Präferenz und Begründung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

	Reader 4 (N=276)	Reader 5 (N=276)	Reader 6 (N=276)
Übergreifende diagnostische Präferenz			
n	276	276	276
Gadopiclenol wird gegenüber Gadobutrol bevorzugt	36 (13,0%)	40 (14,5%)	33 (12,0%)
Keine Präferenz	216 (78,3%)	206 (74,6%)	228 (82,6%)
Gadobutrol wird gegenüber Gadopiclenol bevorzugt	24 (8,7%)	30 (10,9%)	15 (5,4%)
p-Wert ^a	0,1223	0,2346	0,0079
Falls Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol bevorzugt wurde: Begründung*			
n	36	40	33
Kontrastverstärkung überlegen	32 (88,9%)	27 (67,5%)	29 (87,9%)
Abgrenzung der normalen Struktur besser	10 (27,8%)	14 (35,0%)	8 (24,2%)
Abgrenzung mindestens einer Läsion besser	19 (52,8%)	24 (60,0%)	12 (36,4%)
Bessere Visualisierung der internen Struktur der Läsionen	18 (50,0%)	27 (67,5%)	13 (39,4%)
Mehr Läsionen wurden identifiziert	5 (13,9%)	5 (12,5%)	2 (6,1%)
Größere diagnostische Sicherheit	11 (30,6%)	8 (20,0%)	4 (12,1%)
Falls diagnostische Sicherheit größer war, Begründung *			
n	11	8	4
Detektion der Läsionen	7 (63,6%)	4 (50,0%)	2 (50,0%)
Charakterisierung der Erkrankung	8 (72,7%)	5 (62,5%)	1 (25,0%)
Definition des Ausmaßes der Erkrankung	5 (45,5%)	3 (37,5%)	3 (75,0%)
Andere	2 (18,2%)	2 (25,0%)	1 (25,0%)
Falls Gadobutrol gegenüber Gadopiclenol bevorzugt wurde: Begründung*			
n	24	30	15
Kontrastverstärkung überlegen	20 (83,3%)	16 (53,3%)	12 (80,0%)
Abgrenzung der normalen Struktur besser	5 (20,8%)	10 (33,3%)	5 (33,3%)
Abgrenzung mindestens einer Läsion besser	5 (20,8%)	18 (60,0%)	4 (26,7%)
Bessere Visualisierung der internen Struktur der Läsionen	7 (29,2%)	24 (80,0%)	5 (33,3%)
Mehr Läsionen wurden identifiziert	2 (8,3%)	5 (16,7%)	0
Größere diagnostische Sicherheit	3 (12,5%)	1 (3,3%)	0
Falls diagnostische Sicherheit größer war, Begründung *			
n	3	1	0
Detektion der Läsionen	3 (100%)	1 (100%)	0
Charakterisierung der Erkrankung	1 (33,3%)	0	0
Zuweisung eines Grades zu der Erkrankung	1 (33,3%)	0	0
Definition des Ausmaßes der Erkrankung	2 (66,7%)	0	0
Andere	0	0	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).			
a: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test			
* Es war mehr als ein Eintrag möglich.			
Quelle: CSR PROMISE [3], Tabelle 11-35			

Konkordanz der Detektion von Läsionen

Im Zulassungsprozess zu Gadopiclesol wurde eine weitere Bewertung der MRT-Bilder von der EMA angefordert. In dieser zweiten zentralen Bewertung wurden die Ergebnisse von weiteren, unabhängigen und verblindeten Bewertern bezüglich der Konkordanz der Detektion von Läsionen analysiert. Drei Bewerter evaluierten die Bilder zum ZNS (MRT-Bilder der Studie PICTURE), drei Bewerter die Bilder zu Kopf und Nacken (MRT-Bilder der Studie PROMISE), drei Bewerter evaluierten die Bilder zum Thorax (MRT-Bilder der Studie PROMISE) und drei Bewerter evaluierten die Bilder des Abdomen, Pelvis und muskuloskeletalen Systems (MRT-Bilder der Studie PROMISE).

Für die Studien wurde von den Bewertern ermittelt, ob eine Läsion detektiert werden konnte und im Falle einer Läsion wurde die Läsionsnummer und die Lokalisation dokumentiert. Ein weiterer unabhängiger Bewerter für die Studie PICTURE und drei weitere unabhängige Bewerter für die Studie PROMISE, je einer für "Kopf und Nacken", "Thorax" und "Abdomen, Pelvis und muskuloskeletales System", führten die Bewertungen für ihren Bereich zusammen und erstellten Referenznummern für die Läsionen. Im Fall nicht-konkordanter Bewertungen evaluierte der Konkordanz-Bewerter, welchen Einfluss die Diskordanz der Bewertungen auf die Bildinterpretation in der klinischen Praxis hätte.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Läsionsbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PICTURE (ergänzend)

	N Läsionen detektiert mit Gadobutrol	Läsionen detektiert mit beiden Kontrastmitteln	Läsionen detektiert nur mit Gadobutrol	Läsionen detektiert nur mit Gadopiclesol
PICTURE (GDX-44-010)				
Bewerter 1	590	529 (89,7%)	61	60
Bewerter 2	633	557 (88,0%)	76	78
Bewerter 3	880	790 (89,9%)	90	54
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Quelle: CHMP Assessment Report EMA/CHMP/488512/2023 [10], Tabelle 45				

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Patientenbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PICTURE (ergänzend)

		N Patienten	Anzahl Patienten mit mehr Läsionen detektiert mit Gadobutrol	Anzahl Patienten mit mehr Läsionen detektiert mit Gadopliclenol	Anzahl Patienten, in denen die gleiche Anzahl Läsionen an gleicher Lokalisation detektiert wurden	Anzahl Patienten, in denen die gleiche Anzahl Läsionen aber anderer Lokalisation detektiert wurden
ZNS	Bewerter 1	235	13 (5,5%)	10 (4,3%)	202 (86,0%)	10 (4,3%)
	Bewerter 2	235	7 (3,0%)	15 (6,4%)	198 (84,3%)	15 (6,4%)
	Bewerter 3	235	16 (6,8%)	16 (6,8%)	199 (84,7%)	4 (1,7%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=241). Quelle: CHMP Assessment Report EMA/CHMP/488512/2023 [10], Tabelle 47						

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Läsionsbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PROMISE (ergänzend)

	N Läsionen detektiert mit Gadobutrol	Läsionen detektiert mit beiden Kontrastmitteln	Läsionen detektiert nur mit Gadobutrol	Läsionen detektiert nur mit Gadopliclenol
PROMISE (GDX-44-011)				
Kopf & Nacken				
Bewerter 1	19	17 (89,5%)	2	3
Bewerter 2	34	32 (94,1%)	2	6
Bewerter 3	22	22 (100,00%)	0	1
Thorax				
Bewerter 4	251	234 (93,2%)	17	20
Bewerter 5	234	217 (92,7%)	17	30
Bewerter 6	257	227 (88,3%)	30	26
Pelvis				
Bewerter 7	156	143 (91,7%)	13	10
Bewerter 8	141	130 (92,2%)	11	8

	Bewerter 9	124	124 (100,00%)	0	4
Abdomen					
	Bewerter 7	373	355 (95,2%)	18	18
	Bewerter 8	352	333 (94,6%)	19	33
	Bewerter 9	308	292 (94,8%)	16	23
Muskuloskeletal					
	Bewerter 7	19	19 (100,00%)	0	0
	Bewerter 8	39	39 (100,00%)	0	0
	Bewerter 9	32	32 (100,00%)	0	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276). Quelle: CHMP Assessment Report EMA/CHMP/488512/2023 [10], Tabelle 78					

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Diagnostische Wirksamkeit: Zentrale Evaluierung der MRT-Bilder – Konkordanz der Detektion von Läsionen - auf Patientenbasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien PROMISE (ergänzend)

		N Patienten	Anzahl Patienten mit mehr Läsionen detektiert mit Gadobutrol	Anzahl Patienten mit mehr Läsionen detektiert mit Gadopiclenol	Anzahl Patienten, in denen die gleiche Anzahl Läsionen an gleicher Lokalisation detektiert wurden	Anzahl Patienten, in denen die gleiche Anzahl Läsionen aber anderer Lokalisation detektiert wurden
Kopf & Nacken	Bewerter 1	17	0	1 (5,9%)	14 (82,4%)	2 (11,8%)
	Bewerter 2	17	1 (5,9%)	3 (17,6%)	12 (70,6%)	1 (5,9%)
	Bewerter 3	17	0	1 (5,9%)	16 (94,1%)	0
Thorax	Bewerter 4	71	2 (2,8%)	5 (7,0%)	52 (73,2%)	12 (16,9%)
	Bewerter 5	73	4 (5,5%)	12 (16,4%)	53 (72,6%)	4 (5,5%)
	Bewerter 6	73	9 (12,3%)	8 (11,0%)	51 (69,8%)	5 (6,8%)
Pelvis	Bewerter 7	56	4 (7,1%)	1 (1,8%)	49 (87,5%)	2 (3,6%)
	Bewerter 8	56	3 (5,4%)	2 (3,6%)	49 (87,5%)	2 (3,6%)
	Bewerter 9	56	-	3 (5,4%)	53 (94,6%)	0
Abdomen	Bewerter 7	94	6 (6,4%)	3 (3,2%)	82 (87,2%)	3 (3,2%)
	Bewerter 8	94	4 (4,3%)	7 (7,4%)	80 (85,1%)	3 (3,2%)
	Bewerter 9	94	5 (5,3%)	8 (8,5%)	79 (84,0%)	2 (2,1%)

Muskulo- skeletal	Bewerter 7	15	0	0	15 (100,00%)	0
	Bewerter 8	16	0	0	16 (100,00%)	0
	Bewerter 9	15	0	0	15 (100,00%)	0

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erweiterten FAS 2 Population (N=276).

Quelle: CHMP Assessment Report EMA/CHMP/488512/2023 [10], Tabelle 84

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der radiographischen Bildgebung zeigen den klinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol für die Verwendung des neuartigen Gadolinium-basierten Kontrastmittels zur MRT des Kopfes und Körpers.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da die beiden Studien PICTURE und PROMISE nur ergänzend dargestellt werden, um den klinischen Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen.

Die Ergebnisse der Studien PICTURE und PROMISE sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit finden sich in Kapitel 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PICTURE (ergänzend)	<p>Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für UE war ein bis 14 Tage nach Applikation des jeweiligen Kontrastmittels.</p> <p>Für die Analysen wurden alle UE während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrachtet. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 23.1. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst.</p> <p>Die UE werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick über die Hauptkategorien der UE (Jegliche UE; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten) <p>Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p>
PROMISE (ergänzend)	<p>Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für UE war ein bis 14 Tage nach Applikation des jeweiligen Kontrastmittels.</p> <p>Für die Analysen wurden alle UE während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrachtet. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 23.1. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst.</p> <p>Die UE werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick über die Hauptkategorien der UE (Jegliche UE; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten) <p>Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PICTURE (ergänzend)	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
PROMISE (ergänzend)	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für beide Studien PICTURE und PROMISE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PICTURE (ergänzend)

Gadopiclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Jegliche UE			
247	36 (14,6)	245	43 (17,6)
Schwerwiegende UE			
247	0 (0,0)	245	1 (0,4)
Schwere UE			
247	0 (0,0)	245	1 (0,4)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
247	2 (0,8)	245	0 (0,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=250). Quelle: CSR PICTURE [2], Tabellen 12-3, 12-7, 12-10, eigene Berechnungen			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROMISE (ergänzend)

Gadopiclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Jegliche UE			
288	52 (18,1)	290	58 (20,0)
Schwerwiegende UE			
288	3 (1,0)	290	0 (0,0)
Schwere UE			
288	3 (1,0)	290	3 (1,0)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
288	2 (0,7)	290	1 (0,3)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=301). Quelle: CSR PROMISE [3], Tabellen 12-3, 12-8, eigene Berechnungen			

Die Ergebnisse zu den Hauptkategorien zu den unerwünschten Ereignissen zeigen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit den klinischen Nutzen von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol für die Verwendung des neuartigen Gadolinium-

basierten Kontrastmittels zur MRT des Kopfes und Körpers. Da die Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte im vorliegenden Cross-over Design mit einem bis 14 Tagen vom G-BA als zu kurz angesehen wird, können die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind in den folgenden Tabellen getrennt nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA SOC aus Studie GDX-44-010.

Gadopliclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
247	1 (0,4)	245	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
247	1 (0,4)	245	0 (0,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=250). Quelle: Eigene Berechnungen			

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA SOC aus Studie GDX-44-011.

Gadopliclenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
288	1 (0,3)	290	0 (0,0)
SOC Untersuchungen			
288	1 (0,3)	290	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
288	0 (0,0)	290	1 (0,3)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=301). Quelle: Eigene Berechnungen			

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA PT aus Studie GDX-44-010.

Gadoplicenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
PT Infektion der oberen Atemwege			
247	1 (0,4)	245	0 (0,0)
PT Klaustrophobie			
247	1 (0,4)	245	0 (0,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=250). Quelle: Eigene Berechnungen			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach MedDRA PT aus Studie GDX-44-011.

Gadoplicenol		Gadobutrol	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
PT Covid-19 Infektion			
288	1 (0,3)	290	0 (0,0)
PT Cystatin C erhöht			
288	1 (0,3)	290	0 (0,0)
PT Getruebter Bewusstseinszustand			
288	0 (0,0)	290	1 (0,3)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population (N=301). Quelle: Eigene Berechnungen			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da die beiden Studien PICTURE und PROMISE nur ergänzend dargestellt werden, um den klinischen Nutzen von Gadoplicenol zu zeigen.

Die Ergebnisse der Studien PICTURE und PROMISE sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit finden sich in Kapitel 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -4-44 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Da die Studien PICTURE und PROMISE nur ergänzend zum Aufzeigen des klinischen Nutzens dargestellt werden, nicht aber für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-45 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Da die Studien PICTURE und PROMISE nur ergänzend zum Aufzeigen des klinischen Nutzens dargestellt werden, nicht aber für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Studien PICTURE und PROMISE nur ergänzend zum Aufzeigen des klinischen Nutzens dargestellt werden, nicht aber für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

2. Guerbet. Studienbericht (CSR) Study No. GDX-44-010 "Efficacy and Safety of gadopIClenol for CenTral NervoUs System (CNS) Magnetic REsonance Imaging (MRI)", Phase III Clinical Trial, The PICTURE Trial. 2021.
3. Guerbet. Studienbericht (CSR) Study No. GDX-44-011 "Efficacy and safety of gadopIcLenol foR bOdy MagnetIc reSONancE imaging (MRI)", Phase III Clinical Trial, The PROMISE Trial. 2021.
9. Loevner LA, Kolumban B, Hutóczy G, Dziadziuszko K, Bereczki D, Bago A, et al. Efficacy and Safety of Gadopicalenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. *Invest Radiol.* 2023 May 1;58(5):307-13. Epub 2023/02/03.
10. 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.
26. Kuhl C, Csósz T, Piskorski W, Miszalski T, Lee JM, Otto PM. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopicalenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. *Radiology.* 2023 Jul;308(1):e222612. Epub 2023/07/18.
27. Clinical trials. Efficacy and Safety of Gadopicalenol for Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03996447>; 2019.
28. EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of gadopIClenol for CenTral NervoUs System (CNS) Magnetic REsonance Imaging (MRI). 2018.
29. WHO ICTRP. Efficacy and Safety of Gadopicalenol for Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2019.
30. WHO ICTRP. Evaluation of Gadopicalenol for central nervous system magnetic resonance imaging. 2019.
31. Clinical trials. Efficacy and Safety of Gadopicalenol for Body Magnetic Resonance Imaging (MRI). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03986138>; 2019.
32. EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of gadopicalenol for body magnetic resonance imaging (MRI). 2018.

33. PharmNet.Bund. Efficacy and safety of gadopichlenol for body magnetic resonance imaging (MRI). 2018-003946-18. 2018.

34. WHO ICTRP. Efficacy and Safety of Gadopichlenol for Body Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2019.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Beurteilung des Zusatznutzen von Gadopiclenol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Gadobutrol ist keine formal für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz verfügbar.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien PICTURE und PROMISE unter 4.3.1 ergänzend dargestellt, die formal wegen nicht geeigneter Endpunkte zur Wirksamkeit und nicht ausreichender Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte nicht den Kriterien der Nutzenbewertung entsprechen, sie aber einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Gadopiclenol leisten. PICTURE und PROMISE sind prospektive, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, cross-over, multizentrische Phase-III-Studien. Sie entsprechen daher jeweils der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; [6]). Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde jeweils auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es fanden sich in keiner der beiden Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F).

Die Ergebnisse der Studien PICTURE und PROMISE sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und wurden von den Zulassungsbehörden als ausreichende Evidenz betrachtet. Die Studien entsprechen allerdings bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis radiographischer Bildgebung und der Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte formal nicht den Kriterien der Nutzenbewertung, so dass diese Studien nur ergänzend dargestellt werden, nicht aber für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Gemäß Fachinformation wird Gadopiclesol 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]

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten 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.

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention umfasst dabei alle zugelassenen Körperregionen [1], in denen eine MRT erstattungsfähig ist.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gadopiclesol erfolgt anhand der RCTs der Phase 3 PICTURE und PROMISE.[2, 3] Diese zeigen den medizinischen Nutzen von Gadopiclesol im Vergleich zu Gadobutrol im Anwendungsgebiet anhand von Endpunkten aus

der Bildgebung. Diese Endpunkte sind im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Bei den Studien handelt es sich um Studien mit einem Cross-over Design, in denen die Sicherheitsendpunkte mit einer Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen pro Kontrastmittel erhoben wurden. Das Cross-over bedingt, dass ein Carry-over Effekt bezüglich Sicherheitsendpunkten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist die Beobachtungszeit von 1 bis 14 Tagen kurz, so dass neben den üblichen unerwünschten Ereignissen auch für weitere relevante Sicherheitsendpunkte wie die nephrogene systemische Fibrose (NSF) keine bewertbaren Daten vorliegen. Gadopichlenol weist jedoch nicht nur die höchste Relaxivität, sondern aufgrund seiner spezifischen makrozyklischen Struktur auch die höchste kinetische Stabilität aller kommerziell verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel auf. Dies minimiert das Potenzial zur Freisetzung von Gadolinium und das damit verbundene Risiko.

Auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Basis der zwei klinischen Studien wird daher verzichtet. Auch indirekte Vergleiche konnten nicht herangezogen werden, da die vorliegenden klinischen Studien mit der Substanz Gadopichlenol auch dafür nicht geeignet sind. Zum einen wurden die Studien PICTURE und PROMISE gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, zum anderen sind diese Studien – wie oben beschrieben - wegen der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht geeignet.

Beide Studien sind prospektive, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Cross-over Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gadopichlenol im Vergleich zur ZVT Gadobutrol. Die Studie PICTURE untersucht die diagnostische Performance im zentralen Nervensystem, die Studie PROMISE MRT-Bildgebung im Körper.

Der Vergleichsarm (Gadobutrol) in den Studien PICTURE und PROMISE entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland.[7] Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet von Gadopichlenol im deutschen Versorgungskontext wider.

In beiden Studien wurden etwa dreiviertel der Studienteilnehmer in Studienzentren in Europa, einschließlich Deutschland, eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind erfüllt. Die Intervention mit beiden Kontrastmitteln erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Gadopichlenol [1] bzw. Gadobutrol [7] in Deutschland.

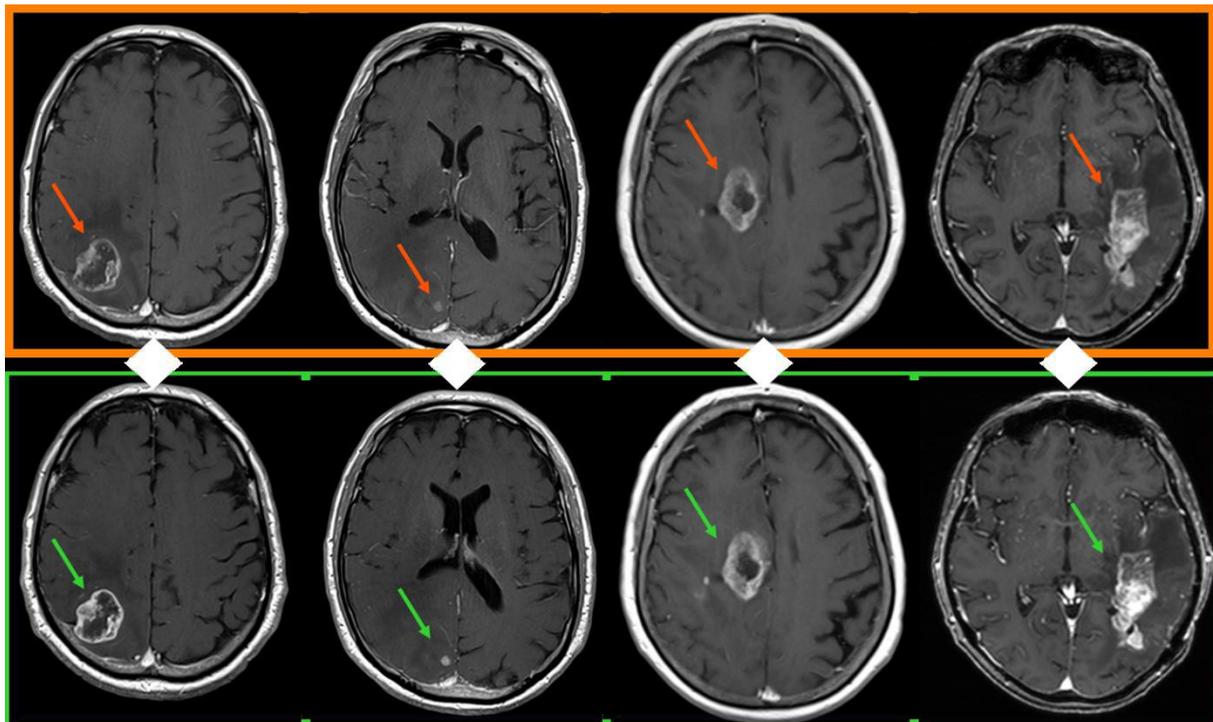


Abbildung 4-5: Beispiele von MRT-Bildern des Hirns mit Gadopichlenol (grüne Box, untere Reihe) und Gadobutrol (orange Box, obere Reihe) in der Studie PICTURE

(Orange Box: MRT-Bild mit 0,1 mmol/kg Gadobutrol, grüne Box: MRT-Bild mit 0,05 mmol/kg Gadopichlenol. MRT = Magnet Resonanz Tomographie, Quelle: Studie PICTURE [8]. In der Studie wurde eine Präferenz der Reader für Gadopichlenol gezeigt.[9])

Die Bedeutung von Gadopichlenol besteht in beiden Anwendungsgebieten in der nicht-unterlegenen diagnostischen Performance anhand der Endpunkte zur radiographischen Bildgebung im Vergleich zu Gadobutrol bei guter Verträglichkeit. Diese Wirksamkeit wird mit einer um die Hälfte reduzierten Gadolinium-Dosis erreicht: So wird Gadopichlenol in einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht appliziert im Vergleich zu Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Bei den Kontrastmitteln der Vergleichstherapie besteht aufgrund potentieller Toxizität und Ablagerungen die Fachinformations-Vorgabe, dass die „geringstmögliche Dosis“ zu verwenden ist, mit der noch eine ausreichende Kontrastmittelverstärkung zu erreichen ist. Eine solche Vorgabe besteht für Gadopichlenol nicht. Entsprechend der Empfehlung der Fachgesellschaft ESUR stellt auch die EMA in ihrer Bewertung von Gadopichlenol 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.”*[10]

Die reduzierte Gadolinium-Dosis mit Gadopichlenol resultiert aus der besonderen Struktur mit zwei H₂O-Austauschstellen in der Molekülstruktur, die die höchste Relaxivität der kommerziell

verfügbaren gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel ermöglicht. Damit ergeben sich bei halber Gadolinium-Dosis nicht unterlegene Endpunkte und in der ZNS-Bildgebung sogar Präferenzen der Reader für Gadopiclesol. Auf der anderen Seite führt die Reduzierung der Dosis zu weniger Gadolinium-Ablagerungen im Hirn und anderem Körpergewebe.[11-14] Auch führt die Reduzierung der Gadolinium-Dosis zu einer reduzierten Exkretion von Gadolinium an die Umwelt, da Gadolinium zu 98 % unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.[15]

Das Risiko für NSF wurde durch die Verwendung der makrozyklischen Kontrastmittel im Vergleich zu den linearen Kontrastmitteln bereits deutlich reduziert, kann aber weiter reduziert werden durch die geringere Dosis von 0,05mmol/kg bei gesteigerter kinetischer Stabilität von Gadopiclesol gegenüber anderen makrozyklischen Kontrastmitteln.[14, 16] 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.

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Diagnostikum für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Trifft nicht zu.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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.
2. Guerbet. Studienbericht (CSR) Study No. GDX-44-010 "Efficacy and Safety of gadopiclenol for Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI)", Phase III Clinical Trial, The PICTURE Trial. 2021.
3. Guerbet. Studienbericht (CSR) Study No. GDX-44-011 "Efficacy and safety of gadopiclenol for body Magnetic resonance imaging (MRI)", Phase III Clinical Trial, The PROMISE Trial. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-187. 2022.
5. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist [online]. 2023. [Aufgerufen am 19.01.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
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. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 19.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002919>.

8. Guerbet. Data on file from: Study No. GDX-44-010 "Efficacy and Safety of gadopIClenol for CenTral NervoUs System (CNS) Magnetic REsonance Imaging (MRI)", Phase III Clinical Trial, The PICTURE Trial. 2022.
9. Loevner LA, Kolumban B, Hutóczy G, Dziadziuszko K, Bereczki D, Bago A, et al. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. *Invest Radiol.* 2023 May 1;58(5):307-13. Epub 2023/02/03.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Brünjes R, Hofmann T. Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems. *Water Res.* 2020 Sep 1;182:115966. Epub 2020/07/01.
16. 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.
17. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association: JMLA.* 2006 Oct;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents [online]. 2010. [Aufgerufen am 22.01.2024]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-diagnostic-agents_en.pdf.

19. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on clinical evaluation of diagnostic agents on imaging agents [online]. 2010. [Aufgerufen am 22.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-clinical-evaluation-diagnostic-agents-cmp/ewp/1119/98-rev-1-imaging-agents_en.pdf.
20. 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 22.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4010/2019-10-17_QBK-RL_Neufassung_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [online]. 2023. [Aufgerufen am 22.01.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
22. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 Spring;24(2):170-7. Epub 2008/04/11.
23. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67. Epub 2008/09/05.
24. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147. Epub 2009/04/07.
25. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009 Aug;62(8):857-64. Epub 2009/01/23.
26. Kuhl C, Csöszi T, Piskorski W, Miszalski T, Lee JM, Otto PM. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopiclesol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. *Radiology*. 2023 Jul;308(1):e222612. Epub 2023/07/18.
27. Clinical trials. Efficacy and Safety of Gadopiclesol for Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03996447>; 2019.
28. EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of gadoPIClenol for CenTral Nervous System (CNS) Magnetic REsonance Imaging (MRI). 2018.
29. WHO ICTRP. Efficacy and Safety of Gadopiclesol for Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2019.

30. WHO ICTRP. Evaluation of Gadopiclenol for central nervous system magnetic resonance imaging. 2019.
31. Clinical trials. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Body Magnetic Resonance Imaging (MRI). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03986138>; 2019.
32. EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of gadopiclenol for body magnetic resonance imaging (MRI). 2018.
33. PharmNet.Bund. Efficacy and safety of gadopiclenol for body magnetic resonance imaging (MRI). 2018-003946-18. 2018.
34. WHO ICTRP. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Body Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2019.
35. Gutierrez JE, Rosenberg M, Seemann J, Breuer J, Haverstock D, Agris J, et al. Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. *Magn Reson Insights*. 2015;8:1-10.Epub 2015/04/30.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2024	
Zeitsegment	1946 bis 01.02.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Magnetic resonance imaging/	543023
2	(Magnet* resonance OR mri OR fmri OR mr imag* OR mrt OR proton spin OR spin echo OR chemical shift imag* OR mr).ab,ti.	729044
3	1 or 2	893218
4	(gadopiclenol* OR elucirem OR vueway).af.	24
5	3 and 4	18
6	limit 5 to (english or german)	18
7	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1827747
8	6 and 7	7

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2024	
Zeitsegment	1974 bis 01.02.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Magnetic resonance imaging/	1280149

2	(Magnet* resonance OR mri OR fmri OR mr imag* OR mrt OR proton spin OR spin echo OR chemical shift imag* OR mr).ab,ti.	1052826
3	1 or 2	1515634
4	(gadopiclenol* OR elucirem OR vueway).af.	41
5	3 and 4	31
6	limit 5 to (english or german)	31
7	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	2553147
8	6 and 7	11

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	02.02.2024	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Magnet* resonance):ti,ab,kw OR (mri):ti,ab,kw OR (fmri):ti,ab,kw OR (mr imag*):ti,ab,kw OR (mrt):ti,ab,kw OR (proton spin):ti,ab,kw OR (spin echo):ti,ab,kw OR (chemical shift imag*):ti,ab,kw OR (mr):ti,ab,kw	55396
2	(gadopiclenol*):ti,ab,kw OR (elucirem):ti,ab,kw OR (vueway):ti,ab,kw	19
3	#2 AND #3	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.02.2024
Suchstrategie	Gadopiclenol OR Elucirem OR Vueway
Treffer	16

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.02.2024

Suchstrategie	Gadopliclenol OR Elucirem OR Vueway
Treffer	16 (31 records for 16 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.02.2024
Suchstrategie	Gadopliclenol OR Elucirem OR Vueway
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.02.2024
Suchstrategie	„Gadopliclenol“ [in „Title“] ODER „Elucirem“ [in „Title“] ODER „Vueway“ [in „Title“] ODER „Gadopliclenol“ [in „Active Substance“] ODER „Elucirem“ [in „Product name/code“] ODER „Vueway“ [in „Product name/code“]
Treffer	1

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	02.02.2024
Suchstrategie	“Gadopliclenol” [in „Stoffname“] OR “Elucirem” [in „Arzneimittelname“] OR “Vueway“ [in „Arzneimittelname“]
Treffer	0 (Ergebnisberichte)

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.02.2024
Suchstrategie	„Gadopiclenol“ [in „Active substance name / INN“], „Elucirem“ [in „Product name“], „Vueway“ [in „Product name“]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Hao J, Bourrinet P, Desché P. Assessment of Pharmacokinetic, Pharmacodynamic Profile, and Tolerance of Gadopiclesol, A New High Relaxivity GBCA, in Healthy Subjects and Patients With Brain Lesions (Phase I/IIa Study). Invest Radiol. 2019 Jul;54(7):396-402. doi: 10.1097/RLI.0000000000000556.	A3
2	Bendszus M, Roberts D, Kolumban B, Meza JA, Berezki D, San-Juan D, Liu BP, Anzalone N, Maravilla K. Dose Finding Study of Gadopiclesol, a New Macrocyclic Contrast Agent, in MRI of Central Nervous System. Invest Radiol. 2020 Mar;55(3):129-137. doi: 10.1097/RLI.0000000000000624.	A3
3	Robert P, Vives V, Rasschaert M, Hao J, Soares M, Lemaitre M, Dencausse A, Catoen S. Detection of Brain Metastases by Contrast-Enhanced MRI: Comparison of Gadopiclesol and Gadobenate in a Mouse Model. Invest Radiol. 2024 Feb 1;59(2):131-139. doi: 10.1097/RLI.0000000000001032.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03603106	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics Profile and Tolerance of P03277 in Healthy Subjects and Patients With Brain Lesions. 2013 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603106	A3
2	NCT02973516	Proof of Concept Study Concerning Efficacy of P03277 MR Imaging in HCC Diagnosis. 2016 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973516	A3
3	NCT02633501	P03277 Dose Finding Study in Central Nervous System (CNS) Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2016 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02633501	A3
4	NCT03657264	Cardiac Safety Evaluation of P03277. 2017 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03657264	A3
5	NCT03657784	Pharmacokinetics, Dialysability and Safety of P03277 in Healthy Volunteers and in Patients With Impaired Renal Function. 2017 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03657784	A3
6	NCT03749252	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of P03277 in Pediatric Patients Undergoing Central Nervous System Contrast-enhanced MRI. 2018 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03749252	A3
7	NCT04879628	Proof-of-concept Study for SAR441344 (Frexalimab) in Relapsing Multiple Sclerosis. 2021 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04879628	A2
8	NCT04906005	Pharmacokinetics and Safety of Gadopiclenol in Japanese Healthy Volunteers. 2021 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04906005	A3

9	NCT05590884	Gadopiclenol Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Children < 2 Years of Age. 2022 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05590884	A1
10	NCT06057168	Performance of Elucirem® in DSC-MRI Perfusion of Brain Gliomas. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT06057168	A9
11	NCT06010173	Evaluation of Gadopiclenol for Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Japanese Adults and Children. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT06010173	A9
12	NCT05954559	High Relaxivity Contrast Agent for Cardiac MR in the Myocardial Scar Assessment. 2024 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05954559	A1
13	NCT06226129	Gadopiclenol in Contrast Enhanced MRI of the Prostate. 2024 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT06226129	A9
14	NCT06127810	MRI Gadopiclenol Enhanced Imaging of CNS Tumors. 2024 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT06127810	A9
EU Clinical Trials Register			
15	EudraCT Number: 2018-001516-30	Pharmacokinetics, safety and efficacy of a new gadolinium-based contrast agent, gadopiclenol, in pediatric patients from 2 to 17 years of age undergoing contrast-enhanced MRI. 2018 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001516-30	A3
16	EudraCT Number: 2021-003825-31	Gadopiclenol Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Pediatric Patients < 2 Years of Age Undergoing Contrast-enhanced MRI P/0145/2019. 2021 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003825-31	A1
17	EudraCT Number: 2022-002720-12	Performance of Elucirem® (gadopiclenol) in Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging (DSC-MRI) perfusion of brain gliomas. 2022 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002720-12	A9
WHO ICTRP			
18	EUCTR2018-001516-30-SK	Study to evaluate product flow, breakdown and elimination from the body of a new contrast agent used in radiological examination and to evaluate its safety and efficacy in children from 2 to 17 years. 2018 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001516-30-SK	A3
19	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-	A2

		en9 / MK-7902-001). 2019 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884101	
20	EUCTR2021-003825-31-HU	Study to evaluate the safety, efficacy of gadopichlenol and how this drug is absorbed, distributed, metabolized, and eliminated from the body in children less than 2 years. 2021 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003825-31-HU	A1
21	NCT04906005	Pharmacokinetics and Safety of Gadopichlenol in Japanese Healthy Volunteers. 2021 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04906005	A3
22	NCT05590884	Gadopichlenol Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Children < 2 Years of Age. 2022 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05590884	A1
23	EUCTR2021-003825-31-PL	Study to evaluate the safety, efficacy of gadopichlenol and how this drug is absorbed, distributed, metabolized, and eliminated from the body in children less than 2 years. 2022 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003825-31-PL	A1
24	EUCTR2021-003825-31-BG	Study to evaluate the safety, efficacy of gadopichlenol and how this drug is absorbed, distributed, metabolized, and eliminated from the body in children less than 2 years. 2022 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003825-31-BG	A1
25	NCT05954559	High Relaxivity Contrast Agent for Cardiac MR in the Myocardial Scar Assessment. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05954559	A1
26	NCT06127810	MRI Gadopichlenol Enhanced Imaging of CNS Tumors. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06127810	A9
27	NCT06057168	Performance of Elucirem® in DSC-MRI Perfusion of Brain Gliomas. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06057168	A9
28	NCT06010173	Evaluation of Gadopichlenol for Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Japanese Adults and Children. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06010173	A9
29	JPRN-jRCT2051230040	Efficacy and safety of gadopichlenol for Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Japanese adults and children Phase III Clinical Trial. 2023 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051230040	A9
30	NCT06226129	Gadopichlenol in Contrast Enhanced MRI of the Prostate. 2024 [Zugriffsdatum: 02.02.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT06226129	A9

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PICTURE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie PICTURE (GDX-44-010) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III Studie. Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis der Überlegenheit von Gadopiclenol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht im Vergleich zu nicht-kontrastverstärkter MR Bildgebung in der Visualisierung von Läsionen in Patienten mit Überweisung zu kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie des ZNS • Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Gadopiclenol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht im Vergleich zu Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht in der Visualisierung von Läsionen in Patienten mit Überweisung zu kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie des ZNS
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Prospektive, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, cross-over multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit einer Überweisung zu einer kontrastverstärkten MRT des ZNS.</p> <p>Studienphasen: Nach einem Screening-Zeitraum von 7 Tagen wird zu Visite 2 die Randomisierung der Reihenfolge der Kontrastmittel im Verhältnis 1:1 durchgeführt und das erste Kontrastmittel gegeben. Nach einer Visite zur Erhebung der Sicherheitsdaten wird 2 bis 14 Tage nach der ersten Bildgebung das zweite Kontrastmittel appliziert und die Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Darauf folgend findet einen Tag später eine weitere Visite zur Erhebung der Sicherheitsdaten statt.</p> <p><u>Screening-Zeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Visite (V0) 7 Tage vor Randomisierung. • Kann am selben Tag erfolgen wie Visite 1 (V1) <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Visite (V1), geeignete Patienten werden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um die Reihenfolge der Applikation der Kontrastmittel festzulegen. • Doppelblinde Behandlung beginnt an V2 mit der Applikation des ersten Kontrastmittels. An V3 werden die Sicherheitsdaten erhoben. An V4 wird das zweite Kontrastmittel appliziert und die zweite Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Einen Tag später fand V5 statt, an dem Daten zur Sicherheit erhoben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden. Damit endet die Teilnahme der Patienten an der Studie. Es werden pro Patient je MRT Untersuchung Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe erhoben. Diese werden im Prüfzentrum und in einer zentralen Bewertung von drei unabhängigen, verblindeten Radiologen evaluiert und die Daten zur Bildgebung erhoben. Die zentrale Bewertung gilt dabei als die primäre Quelle für Daten zur Bewertung der Performance der Kontrastmittel.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Änderungen in der Durchführung der Studie</p> <p>Die Protokollversion 1.0 vom 20. Dezember 2018 wurde einmal für Frankreich amended (Protokoll 1.0_FRA1.0 vom 21 Mai 2019) auf Anforderung der französischen Behörde (ANSM). Dieses Amendment enthielt folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Nachverfolgung zu Sicherheitsdaten zwischen 7 und 14 Tagen nach Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels - Ergänzung des Ausschlusskriteriums bezüglich Patienten mit bekanntem Leberversagen oder Lebertransplantation. <p>Änderungen in der geplanten Analyse wurde vor Datenbankschluss und Endblindung implementiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drei zusätzliche Datensätze wurden definiert und für die weiteren zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet. - Vier zusätzliche sekundäre Analysen zur Visualisierungskriterien der Läsionen wurden ergänzt zusätzlich zu denen, die im finalen Studienprotokoll Version 1.0 vom 20. Dezember 2018 und im Amendment für Frankreich vom 4. Juni 2019. - Eine Analyse führte die Daten der drei Radiologen der zentralen Bewertung zusammen. Ein gemischtes Modell wurden verwendet mit "Patient" und "Bewerter" als Adjustierungsfaktoren. - Eine Analyse wurde durchgeführt unter Hinzunahme der nicht-gematchten Läsionen. Ein gemischtes Modell wurden verwendet mit "Patient" und "Bewerter" als Adjustierungsfaktoren. - Eine Analyse auf Läsionsebene wurde ergänzt. An analysis was performed at lesion level. Ein gemischtes Modell wurden verwendet mit "Patient" und "Bewerter" als Adjustierungsfaktoren. - Subgruppenanalysen für die primären Kriterien wurden ergänzt für die Parameter Alter, Geschlecht, Ethnische Herkunft, Ethnizität und geographische Region sowie MRT Magnetfeldstärke (1,5 Tesla vs, 3 Tesla). - Zusätzlich wurde im Fall, dass in den Serien die Anzahl Patienten mit fehlenden Werten unterschiedlich war, der Test auf Nicht-Unterlegenheit wiederholt für alle Patienten, für die Daten von mindestens einem MRT vorlagen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zwei Analysen zum sekundären Endpunkt “Patientenmanagementplan” wurden ergänzt: Präsentation von Ergebnissen der Diagnose (benigne, maligne, nicht bewertbar) auf Basis der MRT Bilder ohne Kontrastmittel und zusätzlich des Patientenmanagementplans basierend auf den MRT Bildern ohne Kontrastmittel.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche ambulante Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. 2. Patienten mit bekannter oder hochgradigem Verdacht auf ZNS Läsionen mit fokalen Bereichen von gebrochener Blut-Hirn-Schranke (z.B. primäre oder sekundäre Tumore) basierend auf Ergebnissen vorheriger Bildgebung wie CT oder MRT, die innerhalb von 12 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt wurde. 3. Patienten mit Überweisung zu einer kontrastverstärkten MRT für das ZNS aus klinischen Gründen und die ihre Zustimmung zu einer zweiten kontrastverstärkten MRT für die Studie zugestimmt haben. 4. Wenn ein Patient zwischen den beiden Studien-MRTs behandelt wurden (mit Bestrahlung, Operation, Biopsie oder andere relevanten Behandlungen), so muss einer hoher Verdacht auf verbliebene Läsionen auf Basis der klinischen Information bestehen bleiben. 5. Patienten, die fähig und willens sind, an der Studie teilzunehmen. 6. Patienten haben vor Start der Teilnahme an der Studie die Studieninformation gelesen und der Teilnahme an der Studie schriftlich mit Unterschrift und Datum zugestimmt. 7. Patienten einer nationalen Krankenkasse gemäß lokaler regulatorischen Vorgaben. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit extrakraniellen Läsionen und/oder extraduralen Läsionen. 2. Patienten mit einem akuten Relapse einer multiplen Sklerose als qualifizierende ZNS Läsion. 3. Patienten mit bekannter Klasse III/IV kongestiver Herzerkrankung gemäß New York Heart Association classification (NYHA). 4. Patienten, die eine andere Prüfsubstanz innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss in die Studie bekommen haben oder die vorgesehen sind für eine Behandlung mit einer Prüfsubstanz im Verlauf dieser Studie. 5. Patienten mit Kontraindikation zu MR Untersuchungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Patienten, die innerhalb von 3 Tagen vor Gabe des ersten Studienkontrastmittels ein Kontrastmittel für MRT oder CT erhalten haben oder vorgesehen sind für die Gabe eines Kontrastmittels während der Studie oder innerhalb von 24 Stunden nach Gabe des zweiten Studienkontrastmittels.</p> <p>7. Patienten, die vorgesehen sind oder bei denen erwartet wird, dass eine Behandlung oder medizinische Prozedur wie Chemotherapie, Radiotherapie, Biopsie, Operation oder ähnliches durchgeführt wird, die Einfluss auf die Aspekte der zu untersuchenden Läsionen zwischen den zwei MRT Studienuntersuchungen haben (Patienten mit Kortikosteroidgabe und/oder Maintenance Chemotherapie mit stabiler Dosis zum Screening und während der Studie können eingeschlossen werden).</p> <p>8. Patienten mit antizipiertem, jetzigem oder früherem Zustand (medizinisch, psychologisch, sozial oder geographisch), der zu Einschränkungen der Sicherheit des Patienten oder seiner/ihrer Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie führt.</p> <p>9. Patienten, die mit hoher Sicherheit die Vorgaben des Studienprotokolls nicht zu erfüllen, z.B. unkooperatives Verhalten, Unfähigkeit, zu den Follow-up Visiten zu kommen und/oder die Studien gemäß Studienprotokoll zu beenden.</p> <p>10. Patienten, die verwandt sind mit dem Prüfarzt oder anderem Studienpersonal oder die direkt involviert sind in die Studiendurchführung.</p> <p>Ausschlusskriterien für die Visiten V1, V2 und V4:</p> <p>11. Patient mit akutem oder chronischem Niereninsuffizienz, definiert als geschätzte Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m² mit Messung innerhalb eines Tages vor Gabe des Studienkontrastmittels.</p> <p>12. Schwangere oder stillende Patientinnen (Patientinnen im gebärfähigen Alter oder mit Amenorrhoe von weniger als 12 Monaten müssen innerhalb eines Tages vor der MRT Untersuchung einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorlegen und müssen medizinisch zugelassene Kontrazeptiva Methoden bis zur letzten Studienvisite verwenden).</p> <p>13. Patienten mit bekannten Kontraindikationen zur Verwendung oder bekannter Sensitivität zu einem der Prüfkontrastmittel oder anderer GBCA Kontrastmittel (z.B. Hypersensitivität, akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe)</p> <p>14. Spezifisch für Frankreich: Patienten mit bekanntem Leberversagen oder Lebertransplantation.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 33 Studienzentren in 11 Ländern. Von 260 gescreenten Patienten wurden 251 Patienten von 33 Studienzentren in 11 Ländern in die Studie eingeschlossen und randomisiert: Belgien (2 Zentren), Taiwan (1 Zentrum), Frankreich (4 Zentren), Deutschland (1 Zentrum), Ungarn (5 Zentren), Italien (4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentren), Republik von Korea (2 Zentren), Polen (1 Zentrum), Spanien (3 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (8 Zentren), Mexiko (2 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Prüfintervention: Gadopictenol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht.</p> <p>Vergleichsintervention: Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht.</p> <p>Administration:</p> <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Die Kontrastmittelgabe zu den Visite V1 bzw. V3 erfolgte durch Studienpersonal einmal vor der MRT Untersuchung.</p> <p>Vorherige und begleitende Therapie</p> <p>Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Kontrastmittel (MRT oder CT) innerhalb von drei Tagen vor der ersten Gabe eines Prüfkontrastmittels, während der Studie und bis 24 Stunden nach Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Primärer Endpunkt: Visualisierung von ZNS-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung in der zentralen Bewertung</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visualisierung von ZNS-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung in der Bewertung des Prüfzentrums. • Technische Adäquatheit der MRT Bilder • Anzahl, Größe und Lokation der Läsionen (zentral und Prüfzentrum) • Diagnostische Sicherheit (zentral und Prüfzentrum) • Einfluss des kontrastmittelgestützten MRT auf den Patientenmanagementplan (Prüfzentrum) • Contrast-to-Noise Ratio, Prozent Kontrastverstärkung der Läsionen, Läsion-zu-Hintergrund Ratio (Prüfzentrum) • Gesamtpräferenz für die Diagnose (Prüfzentrum)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von unerwünschten Ereignissen (UE), klinischen Laborparametern (Hämatologie und Biochemie), Vitalparametern und der Verträglichkeit an der Injektionsstelle bewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Wirksamkeit wurde anhand der MRT Bilder gesamt evaluiert. Eine zentrale Bewertung durch drei unabhängige, verblindete Radiologen fand nach Erhebung aller Bilder statt. Die Prüfzentren haben jeweils nach der Erhebung der Bilder die Bewertung vorgenommen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden in dem Zeitraum von V1 bis einen Monat nach der letzten Visite (V5) beobachtet. Die Zuordnung der Ereignisse zu den Prüfkontrastmitteln fand anhand des zeitlichen Zusammenhangs statt, UE bis vor der zweiten Gabe eines Kontrastmittels an Visite V4 wurden dem ersten Prüfkontrastmittel zugeordnet, UE ab Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels eben diesem.</p> <p>Die Vitalparameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden bei jeder Visite gemessen, während die Körpergröße nur bei V1 gemessen wurde.</p> <p>Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde bei jeder Visite durchgeführt. Signifikante Anomalien wurden bei jeder Visite und jede Änderung seit der letzten Visite bei den Visiten V2 bis V5 aufgezeichnet.</p> <p>Die Blutentnahmen für die Labortests wurden von V2 bis V5 durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobenplanung erfolgte mittels Software PASS Version 15.0.4.</p> <p>Planung für das primäre Kriterium 1:</p> <p>Auf Basis einer vorherigen Studie [35] mit einer minimal beobachteten mittlere Differenz in der Visualisierung der Läsion vor und nach Kontrastmittelgabe von 0,41 mit einer Standardabweichung von 0,5 bis 0,8 wurde wegen einer möglicherweise höheren Heterogenität der Patienten eine erwartete Differenz in dieser Studie von 0,35 mit einer Standardabweichung von 1,5 angenommen.</p> <p>Mit der Erwartung dieser Differenz in jedem der drei co-primären Kriterien im gepaarten Vergleich von Bildern vor und nach Kontrastmittelgabe ergibt sich mit einer Power von 90% in einem gepaarten t-Test auf Überlegenheit und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2.5% ein erforderlicher Stichprobenumfang von 200 Patienten. Mit einer erwarteten Ausfallrate von 20% ergibt sich ein geplanter Stichprobenumfang von 250 Patienten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Planung für das primäre Kriterium 2:</p> <p>Auf Basis der Phase IIb Studie GDX-44-004 kann die Standardabweichung für den Vergleich der Visualisierung der Läsionen zwischen Gadopiclenol und Gadobutrol in einem von 0,7 bis 1,15 geschätzt werden. Um für die doppelte Heterogenität in der vorliegenden Studie aufzukommen, wurde für die Planung eine Standardabweichung von 1,75 angenommen. Im 2x2 Cross-over Design wurde mit einem zweiseitigen t-Test mit einer Power von 80% ein erforderlicher Stichprobenumfang von 200 Patienten berechnet. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die Differenz wurde mit 0,35 festgelegt.</p> <p>Mit einer erwarteten Ausfallrate von 20% ergibt sich ein geplanter Stichprobenumfang von 250 Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde über ein interaktives Internetbasiertes Antwortsystem (IWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Zu Visite 2 wurden die Patienten zu der Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung bestimmte die Reihenfolge der Kontrastmittel, die zu V2 und V4 injiziert werden sollten.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte in Blöcken mittels interaktivem internetbasierten Antwortsystem (IWRS).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Der IWRS wurde verwendet, um an V2 automatisch eine Patientennummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten die Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design zuzuweisen. Das Studienteam, welches die Kontrastmittel injiziert haben und die Bilder mit dem MRT erstellt haben, waren dabei entblindet. Die Endpunkterheber in den Zentren waren verblindet. Auch die zentrale Bewertung erfolgte verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der IWRS wurde verwendet, um an V2 automatisch eine Patientenummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten die Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design zuzuweisen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>a) verblindet b) entblindet c) verblindet</p> <p>Das doppelblinde Studiendesign ergab sich daraus, dass den Patienten und den Endpunkterhebern des Studienpersonals die zugewiesene Reihenfolge im Cross-over Design unbekannt war. In Situationen, in der die Kenntnis der Behandlung zwingend und dringlich erschien, stand eine Prozedur zur Öffnung des Codes für den individuellen Patienten zur Verfügung.</p> <p>Das Studienteam, dass die Injektion der Kontrastmittel vorgenommen hat und die Bilder im MRT erhoben hat, war entblindet. Es war nicht erlaubt, das Studienteam, welches die Endpunkte erhoben hat, zu entblinden.</p> <p>Die drei Radiologen in der zentralen Bewertung der MRT Bilder waren unabhängig vom Studienpersonal und verblindet.</p> <p>Im Falle eines unerwünschten Ereignisses, dass erforderlich machte, dass der Prüfarzt über das eingesetzte Kontrastmittel informiert wurde, konnte der einzelne Patient entblindet werden. Autorisiert zur Entblindung waren die Prüfarzte und die Pharmakovigilanz bei Guerbet und die qualifizierte Person für Pharmakovigilanz bei Guerbet (EU-QPPV).</p> <p>Jegwede Entblindung musste dokumentiert werden inklusive Patientenidentifikationsnummer, Alter und Geschlecht des Patienten, Datum, Zeit und Grund für die Entblindung sowie die Identifikation der Person, die die Entblindung vorgenommen hat.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurden die Prüfkontrastmittel vom entsprechenden entblindeten Studienteam appliziert. Weder der Patient noch der Endpunkterheber oder das klinische Personal außerhalb des Team, welches die Kontrastmittel appliziert hat, kannten die Identität des Prüfkontrastmittels.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienpopulationen</p> <p><u>Für alle Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full-Analysis-Set 1: Alle randomisierten Patienten mit MRT Bildern vor und nach Kontrastmittegabe von Gadopiclesol, die für die Bewertung des primären Kriteriums 1 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Radiologen in der zentralen Bewertung verfügbar waren. • Full-Analysis-Set 2: Alle randomisierten Patienten mit MRT Bildern vor und nach Kontrastmittegabe von Gadopiclesol und Gadobutrol, die für die Bewertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Radiologen in der zentralen Bewertung verfügbar waren. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Injektion eines Prüfkontrastmittels erhalten haben, unabhängig von der Menge an Kontrastmittel. • Per-Protokoll-Set 1: Alle randomisierten Patienten des FAS 1 ohne schwere Protokollverletzungen. • Per-Protokoll-Set 2: Alle randomisierten Patienten des FAS 2 ohne schwere Protokollverletzungen. <p>Die PP-Population wurde durch eine verblindete Überprüfung der Daten vor der Datenbanksperre bestimmt. Die Analyse der demographischen Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die Sicherheits-Population und das FAS 1 sowie FAS 2 set durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums 1 und der entsprechenden sekundären Endpunkte wurde primär mit dem FAS 1 Set und sekundär mit dem PP-Set 1 durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums 2 und der entsprechenden sekundären Endpunkte wurde primär mit dem FAS 2 Set und sekundär mit dem PP-Set 2 durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurde mittels Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p>Zusammenfassende statistischen Methoden</p> <p>Die folgenden Parameter wurden zur Zusammenfassung der Daten verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Deskriptive Statistik“ für die quantitativen Variablen, einschließlich Mittelwert, 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum, Anzahl der verfügbaren und Anzahl der fehlenden Beobachtungen. • „Häufigkeitsverteilung“ für die ordinalen und nominalen Variablen, einschließlich der Anzahl und des Prozentsatzes für jeden der Werte oder Kategorien und der Anzahl der Beobachtungen. Für ausgewählte Variablen werden exakte 95% Konfidenzintervalle angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deskriptive Statistiken zu den Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn wurden für alle Patienten angegeben und nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Deskriptive Statistiken der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden nur nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Für die primäre Wirksamkeitsendpunkte wurden die Beschreibungen auch nach Behandlungsgruppe aufgegliedert angegeben. Für ausgewählte Variablen wurden auch deskriptive Statistiken für die Veränderung gegenüber Baseline (Visite minus Baseline) angegeben.</p> <p>Inferenzstatistik</p> <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum (Alle Patienten)</u></p> <p>Primäres Wirksamkeitskriterium 1</p> <p>Es wurde ein einseitiger t-Test auf Überlegenheit für gepaarte Beobachtungen mit Signifikanzniveau von 2.5% verwendet.</p> <p>Primäres Wirksamkeitskriterium 2</p> <p>Es wurde ein einseitiger t-Test auf Nicht-Unterlegenheit für gepaarte Beobachtungen mit verschobener Nullhypothese und einem Signifikanzniveau von 2.5% verwendet. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Vergleich von Gadopiclenol zu Gadobutrol lag bei 0,35 für die Mittelwertdifferenz für jedes der drei Kriterien der Visualisierung der Läsionen.</p> <p>Die sekundären Analysen der primären Wirksamkeitskriterien und die Analysen der sekundären Endpunkte sowie der Sicherheitsendpunkte erfolgte deskriptiv.</p> <p>Berücksichtigung multipler Zentren</p> <p>Die statistische Analyse berücksichtigte die Möglichkeit einer Unausgewogenheit zwischen den Zentren und der Behandlung, indem ein Zufallsfaktor für Zentren berücksichtigt wurde.</p> <p>Multiples Testen</p> <p>Gemäß Vorgaben der EMA mussten beide primären Wirksamkeitskriterien erfüllt werden, damit die Studie erfolgreich war, so dass keine Adjustierung des Signifikanzniveaus erforderlich war.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65; ≥ 65) • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Ethnische Herkunft (Amerikanische Ureinwohner; Asiaten; Schwarz oder Afrikaner; Pazifische Inseln; Weiss) • Ethnizität (hispanisch/lateinamerikanisch; nicht hispanisch) • Region (Asien Pazifik; Europa; Lateinamerika; Nordamerika) • Magnetfeld (1,5 Tesla; 3 Tesla)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für die Wirksamkeitskriterien 1 und 2 wurden die statistischen Modelle in der Sensitivitätsanalyse mit demographischen Parametern und dem Magnetfeld des MRT als zusätzliche Faktoren ergänzt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>260 Patienten wurden für den Einschluss in die Studie gescreent. Von diesen kamen 256 Patienten für den Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase der Studie in Frage. Diese 251 Patienten wurden randomisiert zur Reihenfolge der Kontrastmittel.</p> <p>Siehe Flow-Chart.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Gadoplicenol gefolgt von Gadobutrol</p> <p>a) n = 126 c) n = 119 (FAS 1), n = 119 (FAS 2)</p> <p>Gadobutrol gefolgt von Gadopicenol</p> <p>a) n = 125 c) n = 120 (FAS 1), n = 120 (FAS 2)</p> <p>Gesamt: Gadopicenol und/oder Gadobutrol (mindestens eine Injektion)</p> <p>a) n = 251 b) n = 250 c) n = 239 (FAS 1), n = 239 (FAS 2)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Ein Patient erhielt nach Randomisierung keine Injektion eines Prüfkontrastmittels. Für diesen Patienten lagen nur MRT Bilder ohne Kontrastmittel vor.</p> <p>Je 12 Patienten in FAS 1 und 2 hatten keine ausreichenden Daten für die Bewertung der Wirksamkeitskriterien 1 bzw. 2.</p> <p>FAS 1 und FAS 2 beinhalten die gleiche Zahl Patienten, aber sie waren nicht identisch. Je 6 Patienten aus FAS 1 waren nicht in FAS 2 enthalten bzw. aus FAS 2 waren nicht in FAS 1 enthalten.</p> <p>In Per-Protokoll Set 1 waren 2 Patienten des FAS 1 wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen, in Per-Protokoll Set 2 waren 3 Patienten des FAS 2 wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum	Datum des Studienbeginns

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde aufgenommen: 3. Juni 2019 Datum des Studienabschlusses Letzter Patient schloss den doppelblinden Behandlungszeitraum ab: 11. September 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. BMI: Body-Mass-Index CRF: Erhebungsbogen (case report form) FAS: Full Analysis Set IWRS: Interaktives Internetbasiertes Antwortsystem PP: Per Protocol SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event) SAF: Sicherheitspopulation SAP: Statistischer Analyseplan TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event) TEAESI: TEAE von speziellem Interesse (TEAE of special interest) UE: Unerwünschtes Ereignis ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

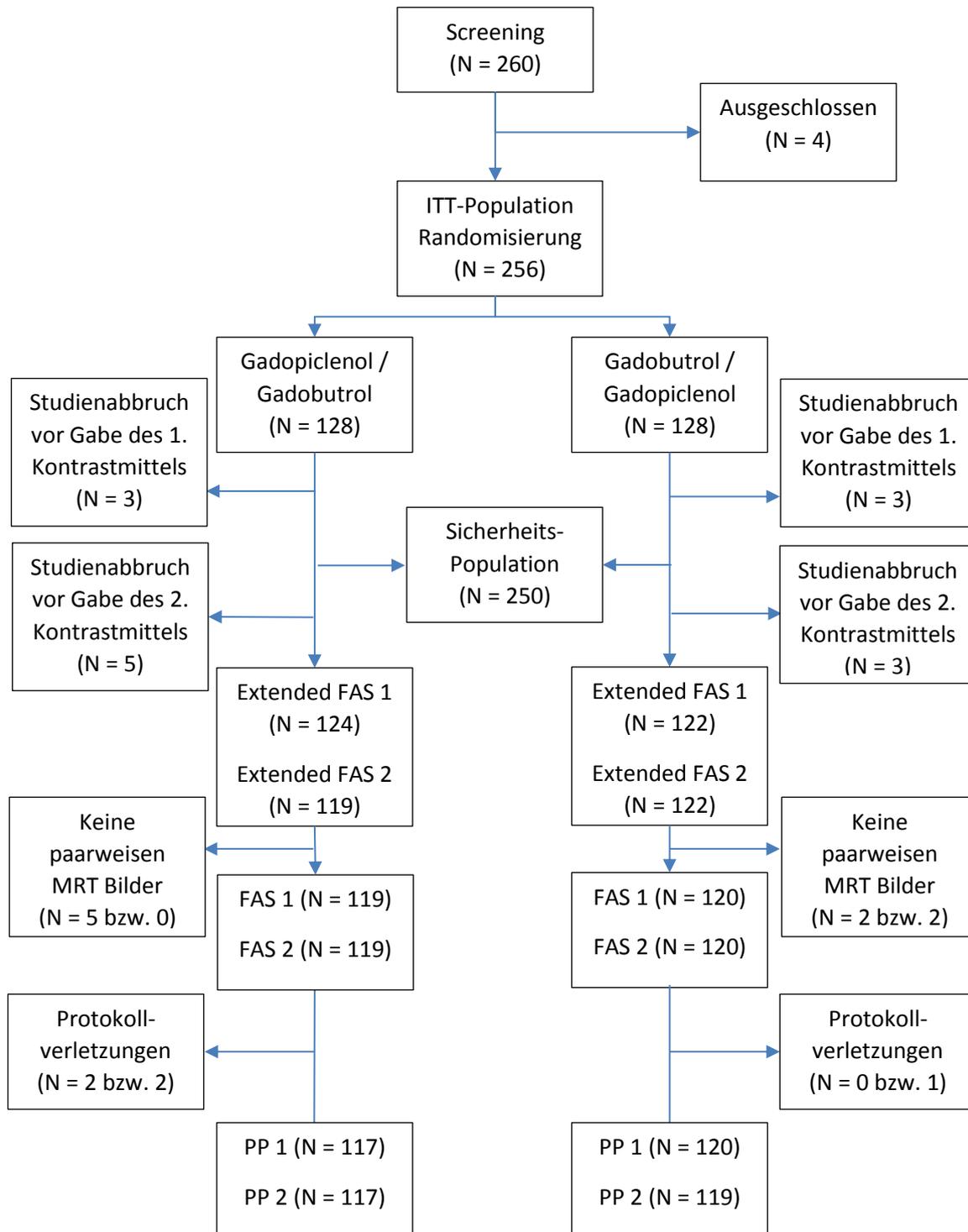


Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die RCT PICTURE (ergänzend dargestellt)

FAS: Full Analysis Set; PP: Per Protocol Set

Extended FAS 1: Patienten, für die die Bilder des MRT ohne und mit dem jeweiligen Kontrastmittel vorlagen

Extended FAS 2: Patienten, für die die Bilder des MRT mit Gadopicolenol und Gadobutrol vorlagen

FAS 1 und FAS 2: Patienten, für die bewertbare Daten für das primäre Kriterium 1 bzw. 2 vorlagen

PP 1 und PP 2: Patienten des FAS 1 bzw. 2 ohne schwere Protokollverletzungen

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROMISE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie PROMISE (GDX-44-011) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III Studie. Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis der Überlegenheit von Gadopiclesol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht im Vergleich zu nicht-kontrastverstärkter MR Bildgebung in der Visualisierung von Läsionen in Patienten mit Überweisung zu kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie des Körpers • Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Gadopiclesol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht im Vergleich zu Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht in der Visualisierung von Läsionen in Patienten mit Überweisung zu kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie des Körpers
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Prospektive, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, cross-over multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit einer Überweisung zu einer kontrastverstärkten MRT des Körpers.</p> <p>Studienphasen: Nach einem Screening-Zeitraum von 7 Tagen wird zu Visite 2 die Randomisierung der Reihenfolge der Kontrastmittel im Verhältnis 1:1 durchgeführt und das erste Kontrastmittel gegeben. Nach einer Visite zur Erhebung der Sicherheitsdaten wird 2 bis 14 Tage nach der ersten Bildgebung das zweite Kontrastmittel appliziert und die Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Darauf folgend findet einen Tag später eine weitere Visite zur Erhebung der Sicherheitsdaten statt.</p> <p><u>Screening-Zeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Visite (V0) 7 Tage vor Randomisierung. • Kann am selben Tag erfolgen wie Visite 1 (V1) <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Visite (V1), geeignete Patienten werden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um die Reihenfolge der Applikation der Kontrastmittel festzulegen. • Doppelblinde Behandlung beginnt an V2 mit der Applikation des ersten Kontrastmittels. An V3 werden die Sicherheitsdaten erhoben. An V4 wird das zweite Kontrastmittel appliziert und die zweite Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Einen Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>später fand V5 statt, an dem Daten zur Sicherheit erhoben werden. Damit endet die Teilnahme der Patienten an der Studie. Es werden pro Patient je MRT Untersuchung Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe erhoben. Diese werden im Prüfzentrum und in einer zentralen Bewertung von drei unabhängigen, verblindeten Radiologen evaluiert und die Daten zur Bildgebung erhoben. Die zentrale Bewertung gilt dabei als die primäre Quelle für Daten zur Bewertung der Performance der Kontrastmittel.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Änderungen in der Durchführung der Studie</p> <p>Die Protokollversion 1.0 vom 14. Januar 2019 wurde global als erstes Amendment (Protokollversion 2.0) im Juni 2020 erstellt aber nicht eingereicht. Im Amendment (Protokollversion 3.0) vom 30. Juni 2020 wurden folgende Änderungen eingefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die antizipierte aktuelle Rate an nicht-bewertbaren Patienten war höher als erwartet. Sie lag bei 33% statt der erwarteten 20%. Der geplante Stichprobenumfang wurde daher von 250 auf 300 Patienten erhöht. <p>Zudem wurde für Frankreich Amendments erstellt (Protokoll 1.0_FRA1.0 vom 17. Mai 2019 und Version 3 FRAU 1.0 mit dem globalen Amendment vom 30. Juni 2020) auf Anforderung der französischen Behörde (ANSM). Dieses Amendment enthielt folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Nachverfolgung zu Sicherheitsdaten zwischen 7 und 14 Tagen nach Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels - Ergänzung des Ausschlusskriteriums bezüglich Patienten mit bekanntem Leberversagen oder Lebertransplantation. <p>Änderungen in der geplanten Analyse wurde vor Datenbankschluss und Endblindung implementiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drei zusätzliche Datensätze wurden definiert und für die weiteren zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet. - Vier zusätzliche sekundäre Analysen zur Visualisierungskriterien der Läsionen wurden ergänzt zusätzlich zu denen, die im finalen Studienprotokoll Version 1.0 vom 20. Dezember 2018 und im Amendment für Frankreich vom 4. Juni 2019. - Eine Analyse führte die Daten der drei Radiologen der zentralen Bewertung zusammen. Ein gemischtes Modell wurden verwendet mit "Patient" und "Bewerter" als Adjustierungsfaktoren. - Eine Analyse wurde durchgeführt unter Hinzunahme der nicht-gematchten Läsionen. Ein gemischtes Modell wurden verwendet mit "Patient" und "Bewerter" als Adjustierungsfaktoren. - Eine Analyse auf Läsionsebene wurde ergänzt. An analysis was performed at lesion level. Ein gemischtes Modell wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet mit “Patient” und “Bewerter” als Adjustierungsfaktoren.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalysen für die primären Kriterien wurden ergänzt für die Parameter Alter, Geschlecht, Ethnische Herkunft, Ethnizität und geographische Region sowie MRT Magnetfeldstärke (1,5 Tesla vs, 3 Tesla). - Zusätzlich wurde im Fall, dass in den Serien die Anzahl Patienten mit fehlenden Werten unterschiedlich war, der Test auf Nicht-Unterlegenheit wiederholt für alle Patienten, für die Daten von mindestens einem MRT vorlagen. - Zwei Analysen zum sekundären Endpunkt “Patientenmanagementplan” wurden ergänzt: Präsentation von Ergebnissen der Diagnose (benigne, maligne, nicht bewertbar) auf Basis der MRT Bilder ohne Kontrastmittel und zusätzlich des Patientenmanagementplans basierend auf den MRT Bildern ohne Kontrastmittel. - Eine sekundäre Analyse für die primären Wirksamkeitskriterien wurde ergänzt, bei der Bewertungen verschiedener Körperregionen zusammengeführt wurden um eine bessere Balance der konkordanten Bewertungen zu haben (Anzahl Patienten mit gematchten Läsionen).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche ambulante Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. 2. Patienten mit bekannter oder Verdacht auf kontrastverstärkten Abnormalitäten und/oder Läsionen in mindestens einer Körperregion in Kopf/Hals, Thorax (inklusive Brust), Abdomen (inklusive Leber, Pankreas und Nieren), Pelvis (inklusive Uterus, Ovarien und Prostata) und muskuloskeletalen Regionen (inklusive Extremitäten) basierend auf Ergebnissen vorheriger Bildgebung wie CT oder MRT, die innerhalb von 12 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt wurde. 3. Patienten mit Überweisung zu einer kontrastverstärkten MRT einer Körperregion aus klinischen Gründen und die ihre Zustimmung zu einer zweiten kontrastverstärkten MRT für die Studie zugestimmt haben. 4. Wenn ein Patient zwischen den beiden Studien-MRTs behandelt wurden (mit Bestrahlung, Operation, Biopsie oder andere relevanten Behandlungen), so muss einer hoher Verdacht auf verbliebene Läsionen auf Basis der klinischen Information bestehen bleiben. 5. Patienten, die fähig und willens sind, an der Studie teilzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Patienten haben vor Start der Teilnahme an der Studie die Studieninformation gelesen und der Teilnahme an der Studie schriftlich mit Unterschrift und Datum zugestimmt.</p> <p>7. Patienten einer nationalen Krankenkasse gemäß lokaler regulatorischen Vorgaben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Läsionen des ZNS, des Herzens oder MR Angiographie 2. Patienten mit bekannter Klasse III/IV kongestiver Herzerkrankung gemäß New York Heart Association classification (NYHA). 3. Patienten, die eine andere Prüfsubstanz innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss in die Studie bekommen haben oder die vorgesehen sind für eine Behandlung mit einer Prüfsubstanz im Verlauf dieser Studie. 4. Patienten, die früher in dieser Studie randomisiert wurden. 5. Patienten mit Kontraindikation zu MR Untersuchungen. 6. Patienten, die innerhalb von 3 Tagen vor Gabe des ersten Studienkontrastmittels ein Kontrastmittel für MRT oder CT erhalten haben oder vorgesehen sind für die Gabe eines Kontrastmittels während der Studie oder innerhalb von 24 Stunden nach Gabe des zweiten Studienkontrastmittels. 7. Patienten, die vorgesehen sind oder bei denen erwartet wird, dass eine Behandlung oder medizinische Prozedur wie Chemotherapie, Radiotherapie, Biopsie, Operation oder ähnliches durchgeführt wird, die Einfluss auf die Aspekte der zu untersuchenden Läsionen zwischen den zwei MRT Studienuntersuchungen haben (Patienten mit Kortikosteroidgabe und/oder Maintenance Chemotherapie mit stabiler Dosis zum Screening und während der Studie können eingeschlossen werden). 8. Patienten mit antizipiertem, jetzigem oder früherem Zustand (medizinisch, psychologisch, sozial oder geographisch), der zu Einschränkungen der Sicherheit des Patienten oder seiner/ihrer Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie führt. 9. Patienten, die mit hoher Sicherheit die Vorgaben des Studienprotokolls nicht zu erfüllen, z.B. unkooperatives Verhalten, Unfähigkeit, zu den Follow-up Visiten zu kommen und/oder die Studien gemäß Studienprotokoll zu beenden. 10. Patienten, die verwandt sind mit dem Prüfarzt oder anderem Studienpersonal oder die direkt involviert sind in die Studiendurchführung. <p>Ausschlusskriterien für die Visiten V1, V2 und V4:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Patient mit akutem oder chronischem Niereninsuffizienz, definiert als geschätzte Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m² mit Messung innerhalb eines Tages vor Gabe des Studienkontrastmittels.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Schwangere oder stillende Patientinnen (Patientinnen im gebärfähigen Alter oder mit Amenorrhoe von weniger als 12 Monaten müssen innerhalb eines Tages vor der MRT Untersuchung einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorlegen und müssen medizinisch zugelassene Kontrazeptiva Methoden bis zur letzten Studienvsiste verwenden).</p> <p>13. Patienten mit bekannten Kontraindikationen zur Verwendung oder bekannter Sensitivität zu einem der Prüfkontrastmittel oder anderer GBCA Kontrastmittel (z.B. Hypersensitivität, akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe)</p> <p>14. Spezifisch für Frankreich: Patienten mit bekanntem Lebersversagen oder Lebertransplantation.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 33 Studienzentren in 11 Ländern. Von 324 gescreenten Patienten wurden 304 Patienten von 33 Studienzentren in 11 Ländern in die Studie eingeschlossen und randomisiert: Bulgarien (1 Zentrum), Deutschland (4 Zentren), Spanien (1 Zentrum), Frankreich (3 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Italien (1 Zentrum), Republik von Korea (5 Zentren), Mexiko (2 Zentren), Polen (5 Zentren), Ukraine (2 Zentren), Vereinigte Staaten von Amerika (7 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Prüfintervention: Gadopiclenol mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg Körpergewicht.</p> <p>Vergleichsintervention: Gadobutrol mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht.</p> <p>Administration:</p> <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Die Kontrastmittelgabe zu den Visite V1 bzw. V3 erfolgte durch Studienpersonal einmal vor der MRT Untersuchung.</p> <p>Vorherige und begleitende Therapie</p> <p>Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jegliche Kontrastmittel (MRT oder CT) innerhalb von drei Tagen vor der ersten Gabe eines Prüfkontrastmittels, während der Studie und bis 24 Stunden nach Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primärer Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt: Visualisierung von Körper-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung in der zentralen Bewertung</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visualisierung von Körper-Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung in der Bewertung des Prüfzentrums. • Technische Adäquatheit der MRT Bilder • Anzahl, Größe und Lokation der Läsionen (zentral und Prüfzentrum) • Diagnostische Sicherheit (zentral und Prüfzentrum) • Einfluss des kontrastmittelgestützten MRT auf den Patientenmanagementplan (Prüfzentrum) • Contrast-to-Noise Ratio, Prozent Kontrastverstärkung der Läsionen, Läsion-zu-Hintergrund Ratio (Prüfzentrum) • Gesamtpreferenz für die Diagnose (Prüfzentrum) <p>Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von unerwünschten Ereignissen (UE), klinischen Laborparametern (Hämatologie und Biochemie), Vitalparametern und der Verträglichkeit an der Injektionsstelle bewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Wirksamkeit wurde anhand der MRT Bilder gesamt evaluiert. Eine zentrale Bewertung durch drei unabhängige, verblindete Radiologen fand nach Erhebung aller Bilder statt. Die Prüfzentren haben jeweils nach der Erhebung der Bilder die Bewertung vorgenommen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden in dem Zeitraum von V1 bis einen Monat nach der letzten Visite (V5) beobachtet. Die Zuordnung der Ereignisse zu den Prüfkontrastmitteln fand anhand des zeitlichen Zusammenhangs statt, UE bis vor der zweiten Gabe eines Kontrastmittels an Visite V4 wurden dem ersten Prüfkontrastmittel zugeordnet, UE ab Gabe des zweiten Prüfkontrastmittels eben diesem.</p> <p>Die Vitalparameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden bei jeder Visite gemessen, während die Körpergröße nur bei V1 gemessen wurde.</p> <p>Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde bei jeder Visite durchgeführt. Signifikante Anomalien wurden bei jeder Visite und jede Änderung seit der letzten Visite bei den Visiten V2 bis V5 aufgezeichnet.</p> <p>Die Blutentnahmen für die Labortests wurden von V2 bis V5 durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Siehe 3b

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobenplanung erfolgte mittels Software PASS Version 15.0.4. Planung für das primäre Kriterium 1:</p> <p>Auf Basis einer vorherigen Studie [35] mit einer minimal beobachteten mittlere Differenz in der Visualisierung der Läsion vor und nach Kontrastmittelgabe von 0,41 mit einer Standardabweichung von 0,5 bis 0,8 wurde wegen einer möglicherweise höheren Heterogenität der Patienten eine erwartete Differenz in dieser Studie von 0,35 mit einer Standardabweichung von 1,5 angenommen.</p> <p>Mit der Erwartung dieser Differenz in jedem der drei co-primären Kriterien im gepaarten Vergleich von Bildern vor und nach Kontrastmittelgabe ergibt sich mit einer Power von 90% in einem gepaarten t-Test auf Überlegenheit und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2.5% ein erforderlicher Stichprobenumfang von 200 Patienten. Mit einer erwarteten Ausfallrate von 20% ergibt sich ein geplanter Stichprobenumfang von 250 Patienten.</p> <p>Planung für das primäre Kriterium 2:</p> <p>Auf Basis der Phase IIb Studie GDX-44-004 kann die Standardabweichung für den Vergleich der Visualisierung der Läsionen zwischen Gadopliclenol und Gadobutrol in einem von 0,7 bis 1,15 geschätzt werden. Um für die doppelte Heterogenität in der vorliegenden Studie aufzukommen, wurde für die Planung eine Standardabweichung von 1,75 angenommen. Im 2x2 Cross-over Design wurde mit einem zweiseitigen t-Test mit einer Power von 80% ein erforderlicher Stichprobenumfang von 200 Patienten berechnet. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die Differenz wurde mit 0,35 festgelegt. Mit einer erwarteten Ausfallrate von 33% ergibt sich ein geplanter Stichprobenumfang von 300 Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde über ein interaktives internetbasiertes Antwortsystem (IWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisie-	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	rung,Stratifizierung)	Zu Visite 2 wurden die Patienten zu der Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung bestimmte die Reihenfolge der Kontrastmittel, die zu V2 und V4 injiziert werden sollten. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken mittels interaktivem internetbasierten Antwortsystem (IWRS).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Der IWRS wurde verwendet, um an V2 automatisch eine Patientenummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten die Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design zuzuweisen. Das Studienteam, welches die Kontrastmittel injiziert haben und die Bilder mit dem MRT erstellt haben, waren dabei entblindet. Die Endpunkterheber in den Zentren waren verblindet. Auch die zentrale Bewertung erfolgte verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der IWRS wurde verwendet, um an V2 automatisch eine Patientenummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten die Reihenfolge der Kontrastmittel im Cross-over Design zuzuweisen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> a) verblindet b) entblindet c) verblindet Das doppelblinde Studiendesign ergab sich daraus, dass den Patienten und den Endpunkterhebern des Studienpersonals die zugewiesene Reihenfolge im Cross-over Design unbekannt war. In Situationen, in der die Kenntnis der Behandlung zwingend und dringlich erschien, stand eine Prozedur zur Öffnung des Codes für den individuellen Patienten zur Verfügung. Das Studienteam, dass die Injektion der Kontrastmittel vorgenommen hat und die Bilder im MRT erhoben hat, war entblindet. Es war nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	<p>erlaubt, das Studienteam, welches die Endpunkte erhoben hat, zu entblinden.</p> <p>Die drei Radiologen in der zentralen Bewertung der MRT Bilder waren unabhängig vom Studienpersonal und verblindet.</p> <p>Im Falle eines unerwünschten Ereignisses, dass erforderlich machte, dass der Prüfarzt über das eingesetzte Kontrastmittel informiert wurde, konnte der einzelne Patient entblindet werden. Autorisiert zur Entblindung waren die Prüfarzte und die Pharmakovigilanz bei Guerbet und die qualifizierte Person für Pharmakovigilanz bei Guerbet (EU-QPPV).</p> <p>Jegwede Entblindung musste dokumentiert werden inklusive Patientenidentifikationsnummer, Alter und Geschlecht des Patienten, Datum, Zeit und Grund für die Entblindung sowie die Identifikation der Person, die die Entblindung vorgenommen hat.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurden die Prüfkontrastmittel vom entsprechenden entblindeten Studienteam appliziert. Weder der Patient noch der Endpunkterheber oder das klinische Personal außerhalb des Team, welches die Kontrastmittel appliziert hat, kannten die Identität des Prüfkontrastmittels.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienpopulationen</p> <p><u>Für alle Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full-Analysis-Set 1: Alle randomisierten Patienten mit MRT Bildern vor und nach Kontrastmittegabe von Gadopiclesol, die für die Bewertung des primären Kriteriums 1 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Radiologen in der zentralen Bewertung verfügbar waren. • Full-Analysis-Set 2: Alle randomisierten Patienten mit MRT Bildern vor und nach Kontrastmittegabe von Gadobutrol, die für die Bewertung des primären Kriteriums 2 für mindestens eine gematchte Läsion für mindestens einen Radiologen in der zentralen Bewertung verfügbar waren. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Injektion eines Prüfkontrastmittels erhalten haben, unabhängig von der Menge an Kontrastmittel. • Per-Protokoll-Set 1: Alle randomisierten Patienten des FAS 1 ohne schwere Protokollverletzungen. • Per-Protokoll-Set 2: Alle randomisierten Patienten des FAS 2 ohne schwere Protokollverletzungen. <p>Die PP-Population wurde durch eine verblindete Überprüfung der Daten vor der Datenbanksperre bestimmt. Die Analyse der demographischen Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die Sicherheits-Population und das FAS 1 sowie FAS 2 set durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums 1 und der entsprechenden sekundären Endpunkte wurde primär mit dem FAS 1 Set und sekundär mit dem PP-Set 1 durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums 2 und der entsprechenden sekundären Endpunkte wurde primär mit dem FAS 2 Set und sekundär mit dem PP-Set 2 durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurde mittels Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p>Zusammenfassende statistischen Methoden</p> <p>Die folgenden Parameter wurden zur Zusammenfassung der Daten verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Deskriptive Statistik“ für die quantitativen Variablen, einschließlich Mittelwert, 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum, Anzahl der verfügbaren und Anzahl der fehlenden Beobachtungen. • „Häufigkeitsverteilung“ für die ordinalen und nominalen Variablen, einschließlich der Anzahl und des Prozentsatzes für jeden der Werte oder Kategorien und der Anzahl der Beobachtungen. Für ausgewählte Variablen werden exakte 95% Konfidenzintervalle angegeben. <p>Deskriptive Statistiken zu den Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn wurden für alle Patienten angegeben und nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Deskriptive Statistiken der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden nur nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Für die primäre Wirksamkeitsendpunkte wurden die Beschreibungen auch nach Behandlungsgruppe aufgegliedert angegeben. Für ausgewählte Variablen wurden auch deskriptive Statistiken für die Veränderung gegenüber Baseline (Visite minus Baseline) angegeben.</p> <p>Inferenzstatistik</p> <p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum (Alle Patienten)</u></p> <p>Primäres Wirksamkeitskriterium 1</p> <p>Es wurde ein einseitiger t-Test auf Überlegenheit für gepaarte Beobachtungen mit Signifikanzniveau von 2.5% verwendet.</p> <p>Primäres Wirksamkeitskriterium 2</p> <p>Es wurde ein einseitiger t-Test auf Nicht-Unterlegenheit für gepaarte Beobachtungen mit verschobener Nullhypothese und einem Signifikanzniveau von 2.5% verwendet. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Vergleich von Gadopiclenol zu Gadobutrol lag bei 0,35 für die Mittelwertdifferenz für jedes der drei Kriterien der Visualisierung der Läsionen.</p> <p>Die sekundären Analysen der primären Wirksamkeitskriterien und die Analysen der sekundären Endpunkte sowie der Sicherheitsendpunkte erfolgte deskriptiv.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berücksichtigung multipler Zentren</p> <p>Die statistische Analyse berücksichtigte die Möglichkeit einer Unausgewogenheit zwischen den Zentren und der Behandlung, indem ein Zufallsfaktor für Zentren berücksichtigt wurde.</p> <p>Multiples Testen</p> <p>Gemäß Vorgaben der EMA mussten beide primären Wirksamkeitskriterien erfüllt werden, damit die Studie erfolgreich war, so dass keine Adjustierung des Signifikanzniveaus erforderlich war.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65; ≥ 65) • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Ethnische Herkunft (Amerikanische Ureinwohner; Asiaten; Schwarz oder Afrikaner; Pazifische Inseln; Weiss) • Ethnizität (hispanisch/lateinamerikanisch; nicht hispanisch) • Region (Asien Pazifik; Europa; Lateinamerika; Nordamerika) • Magnetfeld (1,5 Tesla; 3 Tesla) <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für die Wirksamkeitskriterien 1 und 2 wurden die statistischen Modelle in der Sensitivitätsanalyse mit demographischen Parametern und dem Magnetfeld des MRT als zusätzliche Faktoren ergänzt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	324 Patienten wurden für den Einschluss in die Studie gescreent. Von diesen kamen 300 Patienten für den Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase der Studie in Frage. Diese 300 Patienten wurden randomisiert zur Reihenfolge der Kontrastmittel. Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Inter-	<p><u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u></p> <p>Gadopiclenol gefolgt von Gadobutrol</p> <p>a) n = 152 b) n = 151 (erste Gabe, V2), n = 141 (zweite Gabe, V4) c) n = 145 (FAS 1), n = 140 (FAS 2)</p> <p>Gadobutrol gefolgt von Gadopiclenol</p> <p>a) n = 152 b) n = 149 (erste Gabe, V2), n = 137 (zweite Gabe, V4) c) n = 133 (FAS 1), n = 133 (FAS 2)</p> <p>Gesamt: Gadopiclenol und/oder Gadobutrol (mindestens eine Injektion)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 304 b) n = 300 (erste Gabe, V2), n = 278 (zweite Gabe, V4) c) n = 278 (FAS 1), n = 273 (FAS 2)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Drei Patienten aus FAS 1 waren nicht in FAS 2 enthalten und 8 Patienten in FAS 2 waren nicht in FAS 1 enthalten. In Per-Protokoll Set 1 waren sieben Patienten des FAS 1 wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen, in Per-Protokoll Set 2 waren 13 Patienten des FAS 2 wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns Der erste Patient wurde aufgenommen: 27. August 2019 Datum des Studienabschlusses Letzter Patient schloss den doppelblinden Behandlungszeitraum ab: 9. Dezember 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. BMI: Body-Mass-Index CRF: Erhebungsbogen (case report form) FAS: Full Analysis Set IWRS: Interaktives Internetbasiertes Antwortsystem PP: Per Protocol SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event) SAF: Sicherheitspopulation SAP: Statistischer Analyseplan TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event) TEAESI: TEAE von speziellem Interesse (TEAE of special interest) UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

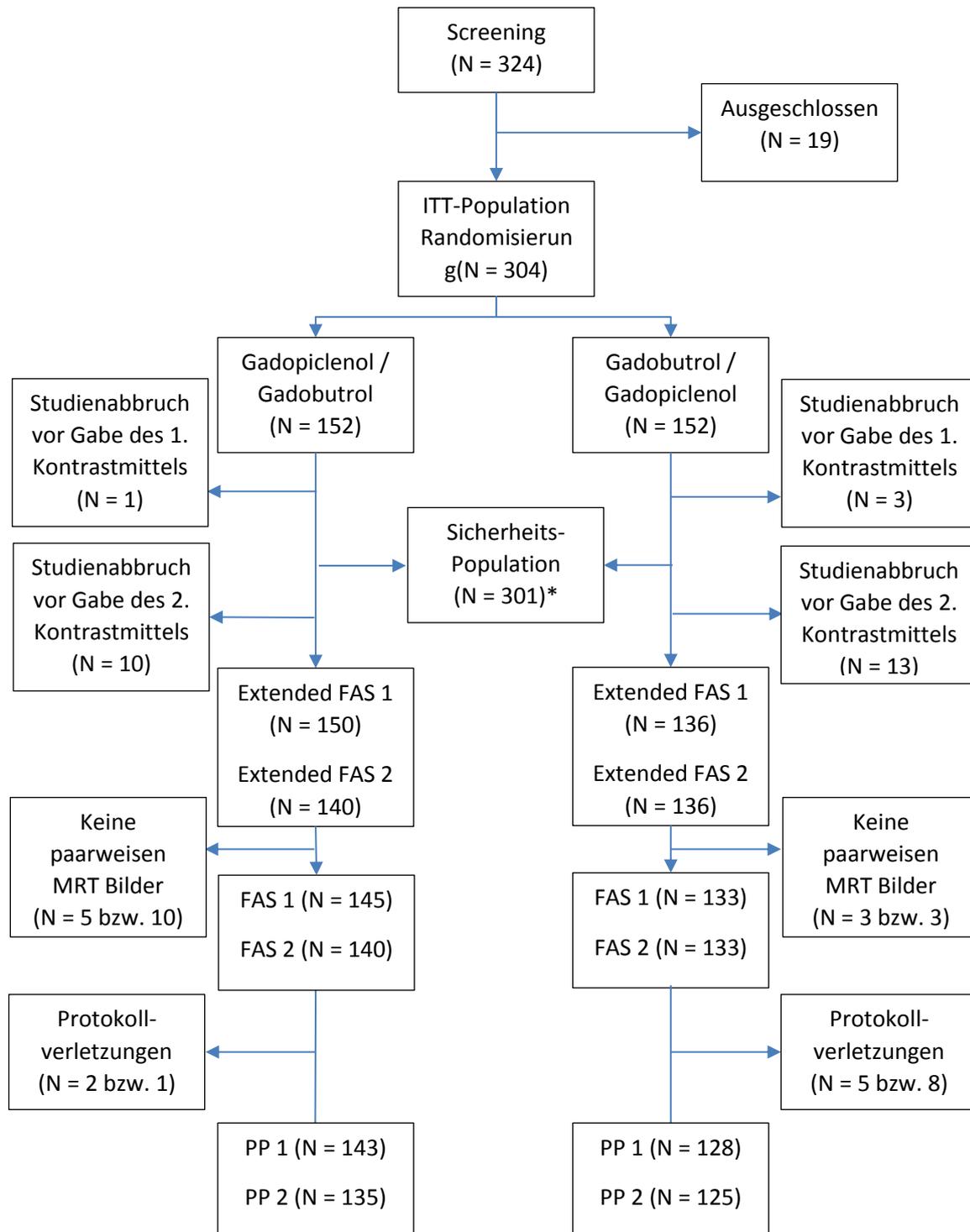


Abbildung 4-7: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die RCT PROMISE (ergänzend dargestellt)

FAS: Full Analysis Set; PP: Per Protocol Set

Extended FAS 1: Patienten, für die die Bilder des MRT ohne und mit dem jeweiligen Kontrastmittel vorlagen

Extended FAS 2: Patienten, für die die Bilder des MRT mit Gadopictenol und Gadobutrol vorlagen

FAS 1 und FAS 2: Patienten, für die bewertbare Daten für das primäre Kriterium 1 bzw. 2 vorlagen

PP 1 und PP 2: Patienten des FAS 1 bzw. 2 ohne schwere Protokollverletzungen

* Ein Patient erhielt als erste Gabe fälschlicherweise Gadobutrol statt Gadopictenol. Dieser Patient ist Teil der Sicherheitspopulation.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PICTURE

Studie: PICTURE (GDX-44-010, ergänzend)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienreport [2]	CSR
Publikation [9]	Publikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die ergänzend dargestellte Studie PICTURE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studien. Diese

werden für die Darstellung des Nutzens von Gadopicienol herangezogen. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktivem Randomisierungssystems durchgeführt. Daher ist auch eine verdeckte Zuteilung zu den Gruppen in den Cross-over Studien gewährleistet. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Endpunkte der radiographischen Bildgebung mittels MRT (ergänzend)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Studie PICTURE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren entweder verblindete Experten, die in einem zentralen Review die Bilddaten ausgewertet haben, oder der verblindete Prüfarzt. Das ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegen keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse_(ergänzend)_____**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Studie PICTURE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegen keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROMISE

Studie: PROMISE (GDX-44-011, ergänzend)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienreport [3]	CSR
Publikation [26]	Publikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die ergänzend dargestellten Studie PROMISE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie. Diese wird

für die Darstellung des Nutzens von Gadopiclenol herangezogen. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktivem Randomisierungssystems durchgeführt. Daher ist auch eine verdeckte Zuteilung zu den Gruppen in den Cross-over Studien gewährleistet. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Endpunkte der radiographischen Bildgebung mittels MRT (ergänzend)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Studie PROMISE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren entweder verblindete Experten, die in einem zentralen Review die Bilddaten ausgewertet haben, oder der verblindete Prüfarzt. Das ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegen keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse_(ergänzend)_____**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Studie PROMISE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es liegen keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, da alle Analysen gemäß prädefiniertem statistischem Analyseplan erstellt und in den klinischen Studienreports wie auch im Nutzendossier berichtet sind. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Damit ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Alle Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, um den Nutzen von Gadopiclenol zu zeigen. Der G-BA stuft die Endpunkte als nicht direkt patientenrelevant ein, so dass sie nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
