

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Gadopiclenol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gadopiclenol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie (MRT) zur Gewinnung diagnostischer Informationen angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen: Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gadopiclenol

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>       |
|--|--|
| <p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS</li><li>▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System</li></ul> <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann<sup>b</sup></p>   | <p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;<br/>MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch;<br/>VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p> |  |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette herangezogen. Nur in diesen Studien kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen (d. h. indirekt) vermittelte Nutzen oder Schaden des neuen Diagnostikums in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden.

Basierend auf den vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Fragestellung das neue Diagnostikum das alte Diagnostikum ersetzen soll, ohne dass es zu einer Änderung der Behandlungsentscheidung kommt. Das neue Diagnostikum soll also dieselben Patientinnen und Patienten identifizieren bzw. ausschließen wie das alte Diagnostikum und dabei direkte patientenrelevante Vorteile aufweisen, d. h. z. B. weniger belastend sein. In dieser Konstellation können auch RCTs zu allein den direkten patientenrelevanten Effekten in Kombination mit Studien, welche eine Konkordanzfragestellung adressieren, betrachtet werden. Die Voraussetzung für die (ggf. auch alleinige) Betrachtung von Studien zu einer Konkordanzfragestellung ist, dass hinreichend sicher ist, dass das neue Diagnostikum direkte patientenrelevante Vorteile aufweist. Der pU adressiert eine Konkordanzfragestellung nicht explizit.

## **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden keine RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette identifiziert. Der pU identifiziert die Studien PICTURE und PROMISE, stellt diese beiden Studien jedoch in Modul 4 A mit der Begründung „fehlende patientenrelevante Endpunkte“ nur ergänzend dar. Die RCTs PICTURE und PROMISE sind zwar grundsätzlich geeignet Ergebnisse sowohl zu direkten Vorteilen von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol als auch Ergebnisse zur Konkordanz zu liefern, insgesamt sind jedoch die notwendigen Voraussetzungen für die Betrachtung einer Konkordanzfragestellung nicht erfüllt. Der pU berücksichtigt in seinem Dossier die Möglichkeit einer Konkordanzfragestellung nicht und führt entsprechend keine Informationsbeschaffung durch, die geeignet wäre zu gewährleisten, dass vollständig alle Studien zur Beantwortung einer Konkordanzfragestellung identifiziert werden. Ob noch weitere Studien vorliegen, die sich für eine Konkordanzfragestellung eignen, wurde nicht geprüft.

## ***Vom pU ergänzend dargestellte Studien PICTURE und PROMISE***

Die Studien PICTURE und PROMISE haben ein fast identisches Design und werden im Folgenden zusammen beschrieben. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs im Cross-over-Design zum Vergleich von Gadopiclenol mit Gadobutrol. In die Studie PICTURE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bekannte Läsion(en)

bzw. einen hochgradigen Verdacht auf Läsion(en) im ZNS mit gestörter Blut-Hirn-Schranke im fokalen Bereich aufwiesen. In die Studie PROMISE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bekannte Anomalie(n) oder Läsion(en) bzw. einen Verdacht auf kontrastverstärkte Anomalie(n) oder Läsion(en) in mindestens einem der folgenden Körperareale aufwiesen: Kopf und Hals, Thorax (inklusive Brust), Abdomen (inklusive Leber, Pankreas und Nieren), Becken (inklusive Uterus, Eierstöcke und Prostata) und muskuloskelettale Regionen (inklusive Extremitäten). Die Einschätzung bezüglich der Läsion(en) erfolgte in beiden Studien jeweils basierend auf den Ergebnissen aus vorangegangenen bildgebenden Verfahren wie Computertomografie oder MRT innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten Mitglied einer nationalen Krankenkasse sein und eine kontrastverstärkte MRT für die entsprechende Körperregion musste aus klinischen Gründen geplant sein.

In die Studien PICTURE und PROMISE wurden 256 bzw. 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 jeweils 2 alternierenden Behandlungsarmen zugeteilt. Entweder erhielten sie als 1. Kontrastmittel Gadopiclenol und für die darauffolgende MRT Gadobutrol, oder die Behandlungsabfolge wurde umgekehrt durchgeführt. Im Abstand von einem Tag wurde ein sogenanntes Safety-Follow-up durchgeführt, um kurzfristige unerwünschte Ereignisse (UEs) zu erfassen. Die 2. MRT-Visite erfolgte in einem Abstand von 2 bis 14 Tagen zur 1. MRT-Visite.

Primärer Endpunkt der Studien war jeweils die Visualisierung der Läsionen in Bezug auf Bewertung der Abgrenzung des Randes, der internen Morphologie und dem Grad der Kontrastverstärkung. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Nebenwirkungen erfasst. Darüber hinaus wurde als sekundärer Endpunkt der Einfluss der kontrastverstärkten MRT gegenüber der nativen MRT auf den Behandlungsplan (Operation, Biopsie, Chemotherapie, Bestrahlung, andere Behandlung) der Patientinnen und Patienten untersucht.

### ***Erfassung von Nebenwirkungen in den Studien PICTURE und PROMISE***

Für Gadopiclenol wie für alle anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sind verschiedene spezifische Nebenwirkungen wie unerwünschte Reaktionen vom Soforttyp, nephrogene systemische Fibrose und Gadoliniumablagerungen im ZNS und anderen Körperregionen beschrieben. Aufgrund des Studiendesigns der Studien PICTURE und PROMISE können nur kurzfristige UEs erfasst werden. Langfristige UEs, die gegebenenfalls erst Monate oder Jahre nach der Applikation bzw. nach mehrmaliger Kontrastmittelgabe auftreten, werden durch die kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 14 Tagen nicht erfasst. Unabhängig davon ist aufgrund des Cross-over-Designs eine Zuordnung von UEs zur Intervention oder Vergleichstherapie nach der 2. Kontrastmittelgabe nicht eindeutig möglich.

### ***Studien sind nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden***

Gadopiclenol wird als zugelassenes Arzneimittel als Diagnostikum eingesetzt. Grundsätzlich muss man bei der Nutzenbewertung von Diagnostika zwischen direkten, durch die diagnostische Intervention selbst verursachten, und indirekten, d. h. durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelten, Wirkungen diagnostischer Interventionen auf patientenrelevante Endpunkte unterscheiden. Nur in Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette kann der durch die nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen / Folgebehandlungen vermittelte Nutzen bzw. Schaden in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Die Studien PICTURE und PROMISE sind jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht dazu geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette mit Gadopiclenol im Vergleich zu der diagnostisch-therapeutischen Kette mit Gadobutrol abzubilden.

### ***Voraussetzung für Konkordanzfragestellung ebenfalls nicht gegeben***

Unter Berücksichtigung der Angaben des pU, der Zulassung von Gadopiclenol und der Leitlinien zur Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zur MRT ist davon auszugehen, dass Gadopiclenol als neues Kontrastmittel die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen etablierten Kontrastmittel lediglich ersetzen soll, ohne dass Gadopiclenol als neues Diagnostikum zusätzliche bzw. andere Patientinnen und Patienten identifiziert oder ausschließt. Wenn sich die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der Anwendung von Gadopiclenol ergeben, nicht relevant von denen des etablierten Kontrastmittels unterscheiden (Konkordanz), und es zudem gezeigt bzw. hinreichend sicher wäre, dass Gadopiclenol direkte patientenrelevante Vorteile gegenüber dem etablierten Kontrastmittel aufwiese, wäre es nicht notwendig die gesamte diagnostisch-therapeutischen Kette zu untersuchen. Bei Erfüllung dieser Voraussetzung könnten die Studien PICTURE und PROMISE grundsätzlich geeignet sein eine Konkordanzfragestellung zu beantworten.

### ***Direkte Vorteile von Gadopiclenol unklar***

Auf Grundlage der vorliegenden Daten sind die direkten Vorteile von Gadopiclenol unklar. Zum einen zeigt sich in den Studien PICTURE und PROMISE kein Vorteil von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol bei den kurzfristigen UEs. Zum anderen sind Aussagen zu den langfristigen UEs, die direkt Gadopiclenol oder Gadobutrol zugeordnet werden können, aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Das gadoliniumspezifische UE nephrogene systemische Fibrose tritt zudem sehr selten und gegebenenfalls erst Jahre nach der Applikation auf. Darüber hinaus sind die klinische Bedeutung bzw. die direkten patientenrelevanten Auswirkungen sowie das Ausmaß von Gadoliniumablagerungen im Körper unklar. Grundsätzlich weisen Gadopiclenol wie auch die makrozyklischen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohnehin ein niedriges Risiko bezüglich dieser Ablagerungen sowie der nephrogenen systemischen Fibrose auf und werden überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Argumentation des pU, dass der Nutzen allein anhand der

geringeren Dosis von Gadopiclenol abgeleitet werden kann, ist daher nicht hinreichend sicher. Zusammenfassend wurde in den vorliegenden Daten der direkte patientenrelevante Vorteil von Gadopiclenol (weniger UEs) nicht gezeigt. Damit ist die Voraussetzung nicht gegeben, dass Daten zur Konkordanz der beiden Kontrastmittel (Gadopiclenol vs. Gadobutrol) herangezogen werden können. Wäre der direkte patientenrelevante Vorteil belegt, könnte die hinreichende Übereinstimmung der beiden Diagnostika in einer Konkordanzstudie gezeigt werden und wäre zur Beantwortung der Fragestellung ausreichend. Unabhängig von der nicht gegebenen Voraussetzung bereitet der pU die Daten zur Beantwortung der Konkordanzfragestellung nicht ausreichend auf. Die vom pU vorgelegten Daten zur „Nicht-Unterlegenheit der diagnostischen Performance“ (Bezeichnung des pU) sind nicht geeignet, die Konkordanzfragestellung zu beantworten.

### **Zusammenfassung**

Die vom pU ergänzend dargestellten Studien PICTURE und PROMISE sind aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet die diagnostisch-therapeutische Kette abzubilden und damit Aussagen zum Nutzen oder Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte zu ermöglichen. Die direkten patientenrelevanten Vorteile von Gadopiclenol im Vergleich zu Gadobutrol sowie die Konkordanz hinsichtlich einer sich an die Diagnostik anschließenden Therapieentscheidung wurde nicht gezeigt. Zusammenfassend liegen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine geeigneten Daten vor.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Gadopiclenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Gadopiclenol.

Tabelle 3: Gadopiclenol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>       | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| <p>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur kontrastverstärkten MRT, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und / oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des ZNS</li> <li>▪ Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System</li> </ul> <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann<sup>b</sup></p>   | <p>Gadotersäure oder Gadobutrol oder Gadoteridol</p> | <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>                |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b. Der G-BA weist darauf hin, dass die Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V lediglich für die Teilbereiche des Anwendungsgebietes eröffnet ist, für die zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 VerfO das MRT im EBM als abrechenbare Leistung enthalten ist. Dies gilt ebenfalls für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA weist darauf hin, dass sicherzustellen ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die diagnostische Güte und die Qualität der Bildgebung in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist und dies im Dossier darzulegen sei.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;<br/> MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch;<br/> VerfO: Verfahrensordnung; ZNS: zentrales Nervensystem</p> |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.