



## **(21683, 21684) ELUCIREM, Guerbet AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2025**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ELUCIREM wurde von Swissmedic per 21. Dezember 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„ELUCIREM ist ein Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis, das bei Erwachsenen zur Verwendung in der Magnetresonanztomographie (MRT) angezeigt ist, um Läsionen mit abnormaler Vaskularität zu erkennen und sichtbar zu machen*

- *im ZNS Bereich (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen und Eigenschaften/Wirkungen)*
- *in anderen Körperregionen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen und Eigenschaften/Wirkungen)*

*ELUCIREM sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information bedeutsam ist und mit einer Magnetresonanztomographie ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

*Die kontrastverstärkende Wirkung wird durch Gadopidrenol vermittelt, ein makrozyklischer nicht-ionischer Gadolinium-Komplex, dessen aktiver Anteil (paramagnetisch) die Relaxationsraten von Wasserprotonen in seiner Umgebung im Körper beschleunigt, was zu einer Zunahme der Signalintensität (Helligkeit) von Gewebe in der T1-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) - Bildgebung führt. Dieser Anstieg der Signalintensität kann gleichzeitig zu einer Erhöhung des Bildkontrastes führen. Auf T2/T2\* gewichteten Sequenzen kann es zu einer Abnahme der Signalstärke kommen.*

(Quelle: Fachinformation)

##### **Standard of Care**

(Quelle: ACR2023, ESUR2018, UpToDate2023, Fachinformationen, Spezialitätenliste)

*Bei mehr als einem Drittel der MRT - Bildgebungen wird um die erforderlichen Informationen zu erhalten ein Kontrastmittel eingesetzt. Dies ist mehrheitlich auf Gadoliniumbasis, wird intravenös injiziert und verteilt sich im Anschluss in das extravaskuläre Gewebe. Die Wahl und die Dosis der verabreichten Gadolinium-basierten Kontrastmittel (GBCA) richten sich in erster Linie nach dem abzubildenden Körperteil und der klinischen Indikation.*

*Alle im Handel erhältlichen GBCA bestehen aus Gadolinium, das an einen chelatbildenden Liganden gebunden ist. GBCA werden auf der Grundlage der molekularen Struktur des Liganden in lineare und makrozyklische Wirkstoffe eingeteilt. Weiter werden sie, je nachdem, ob sie in Lösung aufgeladen*

*sind, in nichtionische und ionische Wirkstoffe eingeteilt. Makrozyklische Wirkstoffe sind generell stabiler als lineare, und ionische Wirkstoffe sind generell stabiler als nichtionische. Während freies Gadolinium hochgradig toxisch ist, macht die Chelatbildung ein GBCA sicher für die intravenöse Injektion und enthält gleichzeitig die paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniums für die MRT.*

Seit 2006 ist als späte unerwünschte Wirkung der GBCA die nephrogene systemische Fibrose bekannt die für einige Patientinnen und Patienten (Pat.) sogar tödlich verlaufen kann. Weiter wurden im Verlauf Ablagerungen von Gadolinium im Gehirn, in Knochen, der Leber und der Haut nachgewiesen, deren klinische Bedeutung noch unklar ist. Die höchste Konzentration dieser Ablagerungen sowie das grösste Risiko für das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose fand sich bei Pat., die lineare GBCA erhielten, die niedrigste nach Gabe von makrozyklischen. Das Pharmakovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA empfahl 2017 aufgrund der Ablagerungen im Gehirn gewisse lineare Kontrastmittel vom Markt zu nehmen (Gadobensäure [MULTIHANCE] und Gadodiamid [OMNISCAN]). Lineare Kontrastmittel mit beschränkter Indikation (Gadopentetsäure [MAGNEVIST] und Gadoxetsäure [PRIMOVI]) wurden, aufgrund der tieferen verfügbaren Gadoliniumkonzentrationen, von dieser Weisung ausgenommen. Das PRAC war der Meinung, dass die Vorteile Letzterer die potentiellen Nachteile überwiegen.

In der Schweiz sind in der MRT-Bildgebung bei Kindern und Erwachsenen folgende GBCA zugelassen und vergütet: DOTAREM (mit Generikum CLARISCAN), GADOVIST 1.0, MAGNEVIST, OMNISCAN, PRIMOVIST, PROHANCE und ARTIREM. Folgende GBCA werden in der für ELUCIREM beantragten Indikation kraniale-, spinale- und Ganzkörper-MRT eingesetzt und sind in der Schweiz zugelassen und vergütet:

DOTAREM (Gadotersäure), CLARISCAN (Gadotersäure), GADOVIST (Gadobutrolum), OMNISCAN (Gadodiamidum) und PROHANCE (Gadoteridolum). Gemäss Limitierung auf der SL und in Übereinstimmung mit der Fachinformation, soll OMNISCAN (ein lineares GBCA) nur eingesetzt werden, wenn die erwartete diagnostische Information u.a. nicht mit einem makrozyklischen GBCA gewonnen werden kann.

### **Studienlage**

Gadopiclenol wurde in der Dosierung von 0.05 mmol/kg Körpergewicht bei erwachsenen Pat. in zwei Phase 3 Studien gegenüber Gadobutrol in der Dosierung von 0.1 mmol/kg Körpergewicht untersucht. Loevner LA, et al. (2020) untersuchte die Darstellbarkeit von kranialen- und spinalen Läsionen in 256 Pat., Kuhl C, et al. (2023) untersuchte die Darstellbarkeit von Läsionen im Bereich Kopf, Hals, Thorax, Abdomen, Becken und/oder im Bereich des Muskuloskeletalen-Systems bei 304 Pat. Weiter reichte die Zulassungsinhaberin eine Phase 2 Studie ein, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Gadopiclenol in verschiedenen Dosierungen (0.025, 0.05, 0.1 und 0.2 mmol/kg Körpergewicht) gegenüber Gadobensäure in der Dosierung von 0.1 mmol/kg Körpergewicht untersuchte.

In beiden Phase III Studien wurde Gadopiclenol nicht als Erstdiagnostikum eingesetzt, die diagnostische Güte wurde nicht untersucht, es wurde einzig eine Einmaldosis verabreicht, Langzeitdaten fehlen.

Da für alle zugelassenen GBCAs Langzeitdaten fehlen, hat die US-FDA alle GBCAs in die Beobachtungsstudie ODYSSEY miteinbezogen die sich der Frage von neurologischen unerwünschten Wirkungen bei wiederholter GBCA-Gabe stellt. Die Studiendauer beträgt 20 Jahre, das Studienende ist per 2040 geplant.

**Studie 1 –Loevner LA, et al. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System. The PICTURE Randomized Clinical Trial. Invest Radiol 2020;55: 129–137.**

### **Design**

Multinationale (33 Zentren in 11 Ländern in Europa, Amerika und Asien), randomisierte (1:1), doppelblinde, kontrollierte, cross-over, Phase 3 Studie. In der Nichtunterlegenheitsanalyse wurden 256 Pat.

randomisiert, die eine bekannte oder hoch suspekta kraniale- oder spinale Läsion hatten, und erhielten 2 MRTs; eines mit Gadopichlenol gefolgt von Gadobutrol oder vice versa. Weiter wurde eine Überlegenheitsanalyse von Gadopichlenol gegenüber den MRT ohne Kontrastmittel durchgeführt.

#### **Relevante Einschlusskriterien**

- Mindestalter von 18 Jahren
- Bekannte oder hoch suspekta kraniale- oder spinale Läsion (aufgrund einer vorgängigen Bildgebung)

#### **Relevante Ausschlusskriterien**

- Inflammatorische Erkrankungen des ZNS (z.B. Multiple Sklerose)
- Akute oder chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Kongestives Herzversagen NYHA Klasse III/IV

#### **Intervention**

Die Pat. wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 2 MRTs im Zeitintervall von 2-14 Tagen. Das erste mit dem GBCA Gadopichlenol (0.05 mmol/kg Körpergewicht) und das zweite mit Gadobutrol (0.1 mmol/kg Körpergewicht) oder vice versa.

250 der 256 randomisierten Pat. erhielten die erste Gabe eines GBCA (n=125 in jeder Gruppe), 242 Pat. erhielten beide geplanten MRT mit GBCA (n=120 erhielten zuerst Gadobutrol und n=122 erhielten zuerst Gadopichlenol). Die Nichtunterlegenheitsanalyse wurde bei 239 Pat. und die Überlegenheitsanalyse bei 236 Pat. durchgeführt. Darin eingeschlossen waren 5 (2.1%) Pat. mit einer Erkrankung des spinalen ZNS.

Die Läsionen der eingeschlossenen Pat. werden im Supplemental Digital Content 2 aufgeführt und wurden mithilfe der MRT mit Gadobutrol zugeordnet. Diese waren wie folgt (n=240): Meningeom 32.1% (n=77), ZNS-Metastasen 22.9% (n=55), gliale Tumore 21.7% (n=52), Schwannom 11.7% (n=28), Hypophysenadenom 2.1% (n=5), vaskuläre Malformation 0.8% (n=2), spinale Metastase 0.4% (n=1), Schlaganfall 0.4% (n=1), nicht beurteilbar 0.8% (n=2), andere 7.1% (n=17).

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen folgende Charakteristika auf: Durchschnittliches Alter 57.2 Jahre (von 18 bis 84 Jahre), 36% waren ≥ 65 Jahre alt, 46.4% waren männlich, 53.6% waren weiblich, das durchschnittliche Gewicht betrug 78.3kg (von 36 bis 162kg) und die durchschnittliche Grösse betrug 167.5cm (von 144 bis 197cm).

#### **Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt war die Läsionen-Visualisierung anhand von drei Kriterien (Randabgrenzung, innere Morphologie und Kontrastverstärkung), durch drei verblindete, unabhängige Prüfende. Dabei wurden bis zu drei besonders repräsentative Läsionen (basierend auf der Läsionsgrösse und der Kontrastverstärkung) unter der Verwendung einer 4-Punkte-Skala bewertet. Der Mittelwert der Punktzahl geteilt durch die Anzahl bewerteter Läsionen wurde berechnet.

Es konnte

- die Nichtunterlegenheit gegenüber Gadobutrol gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheit wurde definiert als nicht Unterschreitung der unteren Grenze des 95% Konfidenzintervalls (CI) von -0.35 im berechneten Mittelwert zwischen den beiden GBCA. Die Unterschiede lagen für allen 3 Prüfende um Null mit einer unteren Grenze des 95% CI von ≥ -0.06.
- die Überlegenheit gegenüber der MRT ohne Kontrastmittel gezeigt werden. Die Überlegenheit wurde definiert als Unterschied im Mittelwert von mindestens 2 der 3 Prüfenden für alle Parameter als signifikant grösser Null. Die Unterschiede lagen bei einer unteren Grenze des 95% CI von ≥ 1.29 (p < 0.0001).

#### **Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte umfassten die Anzahl identifizierte Läsionen, die quantitativen Outcomeparameter: Lesion-to-background Ratio, die prozentuale Kontrastmittelanreicherung (E%) und die contrast-to-noise Ratio, sowie die allgemeine diagnostische Präferenz und die unerwünschten Wirkungen.

- Die meisten Pat. wiesen nur eine Läsion auf und die Anzahl der identifizierten Läsionen war bei den gepaarten Bildern von Gadopichlenol und Gadobutrol vergleichbar mit einem überlappenden 95% CI zwischen den Prüfenden von -0.21 bis 0.45 (Prüfende 1), -0.70 bis 0.61 (Prüfende 2) und -0.72 bis 0.16 (Prüfende 3) mit einem  $p \geq 0.22$ .
- Die lesion-to-background Ratio wurden durch alle 3 Prüfende als statistisch signifikant höher unter Gadopichlenol interpretiert ( $p < 0.0001$ ).
- Die prozentuale Kontrastmittelanreicherung wurden durch alle 3 Prüfende als statistisch signifikant höher unter Gadopichlenol interpretiert ( $p < 0.0001$ ).
- Die contrast-to-noise Ratio wurde durch 2 Prüfende als statistisch signifikant höher unter Gadopichlenol interpretiert.
- Die allgemeine diagnostische Präferenz wurde von drei weiteren, unabhängigen, verblindeten Prüfenden (Prüfende 4-6) angegeben. Dabei wurde in 44.8, 54.5 und 57.3% der Fälle eine Präferenz für Bilder mit Gadopichlenol, in 14.5, 24.1 und 19.5% der Fälle eine Präferenz für Bilder für Gadobutrol und für die restlichen 40.7, 21.6 und 23.2% der Fälle keine Präferenz angegeben.

### **Sicherheitsrelevante Aspekte**

Unerwünschte Wirkungen traten in 14.6% (n=49) nach Gadopichlenol und in 17.6% (n=55) nach Gadobutrol auf und wurden als Therapie-assoziiert in 4.9% der Fälle (n=12) unter Gadopichlenol resp. 6.9% (n=17) der Fälle unter Gadobutrol interpretiert. Ein Überblick über die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen findet sich im Abschnitt Sicherheit/Verträglichkeit.

### **Studie 2 – Kuhl C. et al. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopichlenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. Radiology 2023;308(1):1-10.**

#### **Design**

Multinationale (33 Zentren in 11 Ländern), randomisierte (1:1), doppel-blinde, cross-over, Phase 3 Studie. In der Nichtunterlegenheitsanalyse wurden 304 Pat. randomisiert, die einen bildmorphologischen Verdacht auf mindestens eine fokale Läsion hatten und bei denen eine weitere Kontrastmittelverstärktes MRT geplant war. Die Pat. erhielten 2 MRTs; eines mit Gadopichlenol gefolgt von Gadobutrol oder vice versa. Weiter wurde eine Überlegenheitsanalyse von Gadopichlenol gegenüber den MRT ohne Kontrastmittel durchgeführt.

#### **Intervention**

304 Pat. wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. 277 Pat. erhielten beide MRTs im Zeitintervall von 2-14 Tagen. Das erste mit Gadopichlenol (0.05 mmol/kg Körpergewicht) als GBCA und das zweite mit Gadobutrol (0.1 mmol/kg Körpergewicht) als GBCA oder vice versa. 275 Pat. erschienen zum 2. Sicherheits-Follow-up. Davon konnten 273 ausgewertet werden (Full Analysis Set n=273) und 260 Pat. erhielten die MRTs per-Protokoll.

Die Läsionen der eingeschlossenen Pat. wurden im vorliegenden Artikel aufgeführt. Es wird nicht darauf eingegangen, wie die Diagnosestellung bei den 273 Pat. erfolgte. Die Diagnosen waren die Folgenden: 66% der Läsionen waren Krebs (n=181) (am häufigsten Lebermetastasen 9.5% (n=26) und Brustkrebs 9.2% (n=25)), gefolgt von anderen Raumforderungen der Brust (nicht Krebs) in 8.8% (n=24) und anderen hepatischen Läsionen (nicht Krebs) in 4.0% (n=11). Die übrigen 21.1% werden im vorliegenden Artikel nicht beschrieben.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen folgende Charakteristika auf: Durchschnittliches Alter 57.2 Jahre (von 21 bis 86 Jahre), 33% waren  $\geq 65$  Jahre alt, 41% waren männlich, 59% waren weiblich, das durchschnittliche Gewicht betrug 75kg (von 40 bis 133kg) und die durchschnittliche Grösse betrug 166cm (von 143 bis 190cm).

#### **Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt war die Läsionen-Visualisierung bewertet anhand von drei Kriterien (Randabgrenzung, innere Morphologie und Kontrastverstärkung) durch insgesamt neun verblindete, unabhängige

gige Prüfende mit drei Prüfenden pro Körperregion (Körperregion 1: Kopf/Hals, Körperregion 2: Thorax/Abdomen/Becken, Körperregion 3: Muskuloskelettales-System). Die Auswertung der Resultate erfolgte durch eine Zusammenfassung der Assessments als Auswertung Gruppe 1, Auswertung Gruppe 2 und Auswertung Gruppe 3.

Es wurden bis zu drei besonders repräsentative Läsionen (basierend auf der Läsionsgrösse und der Kontrastverstärkung) unter der Verwendung einer 4-Punkte-Skala bewertet. Der Mittelwert der Punktzahl geteilt durch die Anzahl bewerteter Läsionen wurde berechnet.

Es konnte

- die Nichtunterlegenheit gegenüber Gadobutrol gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheit wurde definiert als nicht Unterschreitung der unteren Grenze des 95% CI von -0.35 im berechneten Mittelwert zwischen den beiden GBCA. Die untere Grenze des 95% CI lag in der Per-Protokoll-Analyse bei -0.10.
- die Überlegenheit gegenüber der MRT ohne Kontrastmittel gezeigt werden. Die Überlegenheit wurde definiert als Unterschied im Mittelwert von mindestens 2 der 3 Prüfenden für alle Parameter als signifikant grösser Null. Der Unterschied lagen für alle drei Prüfenden über Null mit einer unteren Grenze des 95% CI von  $\geq 0.36$  ( $p < 0.001$ ).

### **Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte umfassten die Kontrastmittelanreicherung, die Läsionen-Visualisierung mit Auswertung nach Körperregionen, die Läsionen-Visualisierung mit Auswertung durch on-site Prüfende, sowie die allgemeine diagnostische Präferenz und die unerwünschten Wirkungen.

- Die Kontrastmittelanreicherung wurden von 2 Gruppen von Prüfenden als signifikant höher unter Gadopiclenol interpretiert ( $p < 0.0001$ ). Für die dritte Gruppe von Prüfenden war der Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p = 0.44$ ).
- Die Nichtunterlegenheit von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol für die Läsionen-Visualisierung mit Auswertung nach Körperregionen konnte nicht für alle drei Kriterien durch alle Prüfende in allen Pat. gezeigt werden: Für das Kriterium Kontrastverstärkung in muskuloskelettales Läsionen konnte die Nichtunterlegenheit durch Prüfende 1 für die Auswertung der MRT Bilder von 16 Pat. und durch Prüfende 3 für die Auswertung der MRT Bilder von 18 Pat. nicht gezeigt werden. Für das Kriterium interne Morphologie in Kopf- und Hals-Läsionen konnte die Nichtunterlegenheit durch Prüfende 2 für die Auswertung der MRT Bilder von 18 Pat. nicht gezeigt werden.
- Die Läsionen-Visualisierung (anhand der drei oben genannten Kriterien) mit Auswertung durch drei on-site Prüfende zeigte die Nichtunterlegenheit von Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol mit einer unteren Grenze des 95% CI von 0.05, 0.04 und 0.00.
- Die diagnostische Präferenz wurde von drei separaten, unabhängigen, verblindeten Prüfenden angegeben. Dabei wurde, im Gegensatz zu Studie 1, in der Mehrheit der Fälle keine diagnostische Präferenz angegeben (in 78%, 75% und 83% der Fälle). Eine Präferenz wurde für Bilder mit Gadopiclenol verglichen mit Gadobutrol in 13%, 15% und 12% der Fälle angegeben. Eine Präferenz für Bilder mit Gadobutrol verglichen mit Gadopiclenol wurde in 9%, 11% und 5% der Fälle angegeben.

### **Sicherheitsrelevante Aspekte**

Unerwünschte Wirkungen traten in 18% ( $n = 52$ ) nach Gadopiclenol und in 20% ( $n = 58$ ) nach Gadobutrol auf. Die Mehrheit der unerwünschten Wirkungen waren von milder (74% für Gadopiclenol und 77% für Gadobutrol) oder moderater Intensität (23% für Gadopiclenol und 20% für Gadobutrol), schwere unerwünschte Wirkungen wurden für drei Pat. gemeldet, wovon keine als Therapie-assoziiert interpretiert wurde. Als Therapie-assoziiert wurden insgesamt 4.2% ( $n = 12$ ) der Fälle unter Gadopiclenol resp. 5.5% ( $n = 16$ ) der Fälle unter Gadobutrol interpretiert. Die Mehrheit der unerwünschten Wirkungen trat im Bereich der Injektionsstelle auf. Ein Überblick findet sich unter dem Abschnitt Sicherheit/Verträglichkeit. Bei einem Pat. unter Gadopiclenol und zwei Pat. unter Gadobutrol kam es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Der Pat. unter Gadopiclenol hatte eine Baseline-Nierenfunktion von  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  und erlitt einen Anstieg des Serumkreatinins um 32% was als nicht-schwerwiegendes Nierenversagen klassifiziert wurde.

**Studie 3 – Bendszus M, et al. Dose Finding Study of Gadopiclenol, a New Macrocyclic Contrast Agent, in MRI of Central Nervous System. Investigative Radiology 2020;55(3):129-136.**

## Design

Multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde, cross-over, Phase 2 Studie. 272 Pat. mit mind. einer bekannten fokalen Läsion mit gestörter Blut-Hirn-Schranke oder bildmorphologischem Verdacht darauf, erhielten 2 MRTs. Ein MRT mit Gadopiclesenol gefolgt von Gadobenat Dimeglumine oder vice versa.

## Relevante Einschlusskriterien

- Erwachsene
- Bekannte Läsion(en) mit gestörter Blut-Hirn-Schranke (aufgrund einer vorgängigen Bildgebung)

## Relevante Ausschlusskriterien

- Akute oder chronische Niereninsuffizienz (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Kongestives Herzversagen NYHA Klasse III/IV

## Intervention

Der erste Patient oder die erste Patientin in jedem Zentrum wurde 1:1 randomisiert und erhielt ein MRT mit Gadopiclesenol in der Dosierung von 0.1 oder 0.05 mmol/kg Körpergewicht gefolgt von einem MRT mit Gadobenat Dimeglumine oder vice versa.

Die übrigen Pat. wurden im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten 2 MRT im Zeitintervall von 2-14 Tagen. Das erste mit Gadopiclesenol (0.2, 0.1, 0.05 oder 0.025 mmol/kg Körpergewicht) und das zweite mit Gadobenat Dimeglumine (0.1 mmol/kg Körpergewicht) als GBCA oder vice versa.

272 der 280 randomisierten Pat erhielten die erste Gabe eines GBCA, 240 Pat erhielten beide geplanten MRT.

22.5% der Pat hatten Hirnmetastasen (Lungen-, Brust-, Blasenkarzinom), 27.5% hatten Meningeome, 10.8% Akustikusneurinome, 9.2% benigne Hypophysentumore und 4.6% einen primär intra-axialen Tumor.

## Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die contrast-to-noise Ratio beurteilt durch drei verblindete, unabhängige Prüfende.

Gadopiclesenol zeigte im primären Endpunkt

- In einer Dosis von 0.1 und 0.2 mmol/kg Körpergewicht eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Gadobenat Dimeglumine ( $p \leq 0.00007$ ).
- In einer Dosis von 0.05 mmol/kg Körpergewicht keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- In einer Dosis von 0.025 mmol/kg Körpergewicht eine Unterlegenheit, ohne Darstellung des p-Wertes im Paper.

## Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten die lesion-to-brain Ratio und die Kontrastmittelanreicherung. Für diese zeigten sich ähnliche Resultate wie im primären Endpunkt, mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gadopiclesenol in einer Dosis von 0.05 mmol/kg Körpergewicht und Gadobenat Dimeglumine.

Weiter wurde die diagnostische Präferenz erhoben. Im Vergleich von Gadopiclesenol in einer Dosis von 0.05 mmol/kg Körpergewicht wurde gegenüber Gadobenat Dimeglumine mehrheitlich keine Präferenz (46.6 bis 77.6%) angegeben.

## Sicherheitsrelevante Aspekte

In der Sicherheitsanalyse wurden unerwünschte Wirkungen in 11.7% der Patientinnen und Patienten mit Gadopiclesenol und in 12.1% der Patientinnen und Patienten mit Gadobenat Dimeglumine berichtet

und mit der Kontrastmittelapplikation als zusammenhängend eingestuft. Die unerwünschten Wirkungen unter Gadopiclesol stiegen mit der applizierten Dosis an. So traten in 5.4% der Fälle unerwünschte Wirkungen bei einer Dosis von 0.025 bis 0.05 mmol/kg Körpergewicht, in 14.3% der Fälle bei einer Dosis von 0.1 mmol/kg Körpergewicht und in 23.2% der Fälle bei einer Dosis von 0.2 mmol/kg Körpergewicht auf. Vier schwerwiegende unerwünschte Wirkungen mit zwei schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in jeder GBCA Gruppe wurden beschrieben. Je eine schwerwiegende unerwünschte Wirkung in jeder GBCA Gruppe wurde als Therapie-assoziiert eingestuft. Bei Gadopiclesol war dies ein Kreatininanstieg von >25% innert 24 Stunden, bei Gadobenate Dimeglumine ein epileptischer Anfall.

## **Sicherheit / Verträglichkeit**

### **Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien**

In der Phase III Studie von Loevner et al, 2020, traten unerwünschte Wirkungen in 14.6% (n=49) nach Gadopiclesol und in 17.6% (n=55) nach Gadobutrol auf und wurden als Therapie-assoziiert in 4.9% (n=12) unter Gadopiclesol resp. in 6.9% (n=17) unter Gadopubrol interpretiert. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die bei mehr als einer Person auftraten und als Therapie-assoziiert unter Gadopiclesol interpretiert wurden standen im Zusammenhang mit der Injektion und waren Schmerzen an der Injektionsstelle und Kälteempfindung an der Injektionsstelle. Vier schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden berichtet, davon traten drei vor der Kontrastmittelapplikation auf und eine trat fünf Tage nach der Kontrastmittelapplikation auf und wurde im Zusammenhang mit den Vorerkrankungen des Patienten interpretiert.

In der Phase III Studie von Kuhl et al, 2023, traten unerwünschte Wirkungen in 18% (n= 52) nach Gadopiclesol und in 20 % (n= 58) nach Gadobutrol auf und wurden als Therapie-assoziiert in 4.2 % (n= 12) unter Gadopiclesol resp. in 5.5 % (n= 16) unter Gadopubrol interpretiert. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die in mehr als einer Person auftraten waren Übelkeit und Kopfschmerzen bei je zwei Patientinnen und Patienten. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei drei Patientinnen und Patienten gemeldet, wovon keine als Therapie-assoziiert interpretiert wurde. Bei einem Patienten unter Gadopiclesol und zwei Patientinnen und Patienten unter Gadobutrol kam es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Der Patient unter Gadopiclesol hatte eine eingeschränkte Baseline-Nierenfunktion mit einer eGFR von < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und erlitt einen Anstieg des Serumkreatinins um 32% was als nicht-schwerwiegendes Nierenversagen klassifiziert wurde. Alle unerwünschten Ereignisse klangen ohne Behandlung ab.

### **Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation**

#### **Die Beschreibung beruht auf 1047 Individuen, die ELUCIREM in einem Dosisbereich von 0.025 mmol/kg bis 0.3 mmol/kg Körpergewicht erhielten.**

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen ohne Prozentangabe waren *Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Diarrhoe*. Es werden keine häufigen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen mit  $\geq 2$  % angegeben.

Da es sich um eine Einmaldosis handelt, wurde kein dauerhaftes Absetzen und auch keine Ereignisse, die zur Dosisunterbrechung oder Dosisreduktionen führten beschrieben.

Als ausgewählte Nebenwirkung von speziellem Interesse werden die Hypersensitivität und die nephrogene systemische Fibrose erwähnt.

- Hypersensitivität vom Sofort- und Spättyp sind bekannte Nebenwirkungen von Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis. Im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ wird auf das erhöhte Risiko des Auftretens einer Hypersensitivität für Pat. mit bestehenden Allergien, Asthma oder bekannten Kontrastmittelreaktionen hingewiesen. Sowie über die Möglichkeit der Symptomverschlimmerung eines bestehenden Asthmas nach Kontrastmittelinjektion. Es wird eine generelle Beobachtungszeit von mindestens einer halben Stunde im Anschluss an jede Injektion empfohlen.
- Niereninsuffizien und Nephrogene systemische Fibrose: *Nach der Verabreichung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist Gadolinium noch für Monate respektive Jahre im Gehirn, den Knochen, der Haut und in anderen Organen nachweisbar. Es liegen ungenügende Daten vor*

(keine Langzeitdaten, keine Daten nach wiederholter Verabreichung von ELUCIREM®, wenige Daten bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Verabreichung von ELUCIREM®), ob es bei den empfohlenen Dosen von ELUCIREM® im Vergleich zu anderen zugelassenen makrozyklischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zu vergleichbaren oder abweichenden Gadolinium-Retentionswerten kommt [...]

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadopichlenol bei allen Pat. das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung mittels Labortests abzuklären, dies sei insbesondere für Pat. > 65 Jahre wichtig. Für Pat. mit einer eGFR < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> sowie bei Pat. in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Anwendung von Gadopichlenol empfohlen.

Unter Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen wird zudem aufgeführt

- *Fehlende Langzeiterfahrung:*  
[...] Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung und keine Langzeiterfahrungen mit ELUCIREM® vor.
- *Eingeschränktes Patientenkollektiv*  
[...] Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion (eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) und Patienten mit kongestivem Herzversagen Klasse III/IV (NYHA) waren von beiden Studien ausgeschlossen. Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen des ZNS [...] waren von der Studie GDX-44-010 ausgeschlossen. Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen oder Entzündungen (z.B. Pankreatitis) waren von der Studie GDX-44-011 ausgeschlossen. Zur Untersuchung anderer Körperregionen liegen zu kleine Patientenkollektive für einzelne Körperregionen und Organsysteme vor, um statistisch robuste Aussagen zu machen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

### **Medizinische Leitlinien**

#### **Schweizerische Gesellschaft für Radiologie, SGR-SSR. Nanz D et al., Empfehlungen zur Sicherheit von Magnetresonanz- Untersuchungen am Menschen. Version 2.0, 5. Februar 2018**

Der Abschnitt zu Kontrastmittel und Medikamente orientiert sich an den internationalen Empfehlungen, namentlich der ESUR (vgl. unten).

Allgemein werden MR-Kontrastmittel nur dann eingesetzt, wenn die Beantwortung der klinischen Fragestellung dies erfordert oder, im Rahmen einer Studie, wenn die Anwendung durch eine Ethikkommission bewilligt worden ist. Ihr Einsatz erfolgt besonders zurückhaltend

- *Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder unter nephro-toxischer Medikation*
- *Vor und nach Lebertransplantation*
- *Bei Kindern und Kleinkindern*
- *Bei Schwangeren und Stillenden.*

Arzneimitteldosen, sowie die Anzahl Kontrastmittel-Untersuchungen einer Person werden möglichst niedrig gehalten die Pausen dazwischen möglichst lang. Bei der Wahl eines Gadolinium-Kontrastmittels wird die unterschiedlich starke Assoziierung von Kontrastmitteln mit Fällen von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berücksichtigt.

Gadopichlenol wird nicht erwähnt.

#### **ESUR Leitlinien für Kontrastmittel European Society of Urogenital Radiology 10.0, März 2018**

Abschnitt A: Allgemein unerwünschte Wirkungen

- *Akute unerwünschte Wirkungen*
- *Späte unerwünschte Wirkungen: Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)*

Abschnitt B: Renale unerwünschte Wirkungen: NSF

- *Bereits nach einmaliger Gabe möglich, Risiko steigt mit zunehmender Kontrastmittelmenge mit einem möglichen Symptombeginn ab dem Tag der Kontrastmittelgabe bis 2-3 Monate im Anschluss. Eine NSF kann manchmal auch erst Jahre nach der Exposition auftretend.*
  - o *Höchstes Risiko: Gadodiamid (OMNISCAN) und Gadopentetat-Dimeglumin (MAGNEVIST). Die EMA hat den Gebrauch von OMNISCAN unterbunden, und von MAGNEVIST eingeschränkt (MAGNEVIST darf nur noch in Arthrographien eingesetzt werden)*



- Mittleres Risiko: Gadobenat-Dimeglumin (MULTIHANCE) und Dinatriumsalz (PRIMO-VIST). Gemäss der EMA sind diese nur noch für hepatobiliäre Untersuchungen zugelassen.
- Niedriges Risiko: Gadobutrol (GADOVIST), Gadoterat-Meglumin (DOTAREM und Generika) und Gadoteridol (PROHANCE). Diese Substanzen sollten bei Pat. mit eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Bestimmung der eGFR ist aber nicht zwingend erforderlich. Weiter sollte ein Abstand von mind. sieben Tage zwischen zwei Injektionen liegen.

#### Abschnitt C: Verschiedenes

- Gadoliniumretention im Gehirn: Klinische Veränderungen unklar. Nur nach mehrmaliger Gabe. Nach allen GBCA nachgewiesen. Die höchste Konzentration fand sich bei Pat., die linear Präparate erhielten, die niedrigste nach Gabe von makrozyklischen.
- Gadoliniumretention in Knochen, Leber, Haut: Klinische Auswirkungen unbekannt. Nach jedem GBCA möglich, grössere Mengen nach Gabe von nichtionischen-linearen Kontrastmitteln als nach makrozyklischen Präparaten.

Gadopicienol wird nicht erwähnt.

#### **The American College of Radiology. Wang C, et al. ACR Manual On Contrast Media 2023. ISBN: 978-155903-012-0**

[...] *The approach to patients about to undergo a contrast-enhanced examination has four general goals: 1) to ensure that the administration of contrast is appropriate for the patient and the indication; 2) to balance the likelihood of an adverse event with the benefit of the examination; 3) to promote efficient and accurate diagnosis and treatment; and 4) to be prepared to treat a reaction should one occur [...]*

[...] *For reasons that remain unclear, gadolinium deposition appears to occur preferentially in certain specific areas of the brain, even in the absence of clinically evident disease and in the setting of an intact blood brain barrier. Such deposition is not expected, and led the FDA to publish a Safety Alert in July of 2015 indicating that they were actively investigating the risk and clinical significance of these gadolinium deposits. To date, no adverse health effects have been uncovered [...] Fortunately, there have been no reports to date to suggest these deposits are associated with histologic changes that would suggest neurotoxicity, even among GBCAs with the highest rates of deposition. [...]*

[...] *Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a disease, primarily involving the skin and subcutaneous tissues but also known to involve other organs, such as the lungs, esophagus, heart, and skeletal muscles. Initial symptoms typically include skin thickening and/or pruritus. Symptoms and signs may develop and progress rapidly, with some affected patients developing contractures and joint immobility. In some patients, the disease may be fatal. [...] most patients who developed NSF had end-stage kidney disease and were on dialysis at the time of exposure. [...]*

Group I: Agents associated with the greatest number of NSF cases:

- Gadodiamide, Gadopentetatedimeglumine, Gadoversatamide

Group II: Agents associated with few, if any, unconfounded cases of NSF:

- Gadobenat dimeglumine, Gadobutrol, Gadoteric acid, Gadoteridol, **Gadopicienol**

Group III: Agents for which data remains limited regarding NSF risk, but for which few, if any unconfounded cases of NSF have been reported:

- Gadoxetate disodium

#### **UpToDate: Mathur M et al. Patient evaluation before gadolinium contrast administration for magnetic resonance imaging. Last updated Nov 30, 2022. Literature review current through Aug 2023.**

*Die Wahl und Dosis der verabreichten gadoliniumbasierten Kontrastmittel (GBCAs) richten sich in erster Linie nach dem abzubildenden Körperteil und der klinischen Indikation.*

*Die meisten GBCAs sind rein extrazellulär (Gadopentetat, Gadoterat, Gadodiamid, Gadoteridol, Gadobutrol, Gadoversetamid, und **Gadopicienol**), weisen keine Proteinbindung auf und werden durch glomeruläre Filtration im Urin ausgeschieden [4,5]. Zwei GBCA (Gadobenat und Gadoxetat) weisen*

*schwache Proteinwechselwirkungen auf und werden von den Hepatozyten aufgenommen und teilweise über das hepatobiliäre System sowie die Nieren ausgeschieden.*

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

In den beiden genannten Phase 3 Studien (Loevner et al, 2020 und Kuhl et al, 2023) wird ein Head-to-Head Vergleich zwischen Gadopiclenol und Gadobutrol durchgeführt. Dabei wurde in beiden die Nichtunterlegenheit bei halber Dosis von Gadopiclenol (0.05 mmol/kg) gegenüber Gadobutrol (0.1 mmol/kg) in Bezug auf den gewählten primären Endpunkt der Läsionen-Visualisierung gezeigt. Das Profil der unerwünschten Wirkungen ist ähnlich.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die beiden Phase III Studien (Loevner et al, 2020 und Kuhl et al, 2023) zeigen für Gadopiclenol gegenüber Gadobutrol eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Läsionen-Visualisierung bei halber Dosis. Die folgenden Punkte zur Wirksamkeit wurden in keiner der beiden Phase III Studien evaluiert: Erstdiagnostik mit Gadopiclenol, Diagnostische Güte (mit Sensitivität und Spezifität sowie der positiv und negativ prädiktivem Wert) von ELUCIREM, Sicherheit bei wiederholter Anwendung und unerwünschte Langzeitwirkungen, Gadolinium-Retentionswerten bei tieferer Dosis von Gadopiclenol (halbe Dosis im Vergleich zu den bisher eingesetzten makrozyklischen GBCAs) im Vergleich zu anderen makrozyklischen GBCA beim Menschen. Die Sicherheit bei wiederholter Anwendung und unerwünschte Langzeitwirkungen sind für GBCAs im Allgemeinen bisher weitgehend unbekannt, dies gilt auch für die klinische Bedeutung der Gadoliniumretention und -ablagerung u.a. im ZNS, weswegen Studien wie die ODYSSE-Studie laufen, an denen die Zulassungsinhaberin mit ELUCIREM teilnimmt.

Eine Halbierung der Dosis gegenüber den herkömmlichen GBCA könnte Patientinnen und Patienten, die einem MRI mit Kontrastmittel bedürfen und wiederholt exponiert sind, zugutekommen.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosis von Gadopiclenol beträgt 0.05 mmol/kg Körpergewicht entsprechend 0.1 mL/kg Körpergewicht für alle Indikationen. Es dürfen keine höheren Dosen als 0.05 mmol/kg Körpergewicht angewendet werden, da die Sicherheit höherer Dosen nicht belegt wurde. Es ist die geringstmögliche Dosis, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende Kontrastverstärkung erzielt wird, zu verwenden. Die Packungsgrösse beträgt jeweils 1 Durchstechflasche, resp. 1 Fertigspritze. Die Durchstechflaschen werden à 3, 7.5, 10, 15 und 30mL angeboten, die Fertigspritzen à 7.5 und 10 mL.

Bei Anbruch der Durchstechflaschen mit einem Trokar, der einen Sterilfilter enthält, kann der Inhalt bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert respektive klinisch eingesetzt werden.

Die Packungsgrössen (mit Ausnahme der Packung à 3mL) und damit der Verwurf ist ähnlich wie für die bereits in der SL gelisteten GBCA.

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

#### **Swissmedic: Swiss PAR vom 23. Februar 2024**

##### *6.5 Final clinical benefit risk assessment*

*[...] Gadolinium-containing CM should only be used if the diagnostic information is necessary and cannot be obtained with MRI without contrast enhancement, given the unknown long-term risk of gadolinium retention in tissue.*

*There are already several well-known macrocyclic gadolinium-containing contrast agents available in Switzerland, which cover all patients from birth up to a very high age. Therefore, the medical need for a fourth product is limited. There is substantial clinical experience with the already approved macrocyclic gadolinium-containing contrast agents, which cover almost all needs.*

*A potential theoretical benefit of gadopiclenol could be the lower dosage of 0.05 mmol/kg. [...]*

*Thus, there is no proven clinical benefit for gadopiclesol regarding gadolinium retention. [...] However, the demonstration of superiority over gadobutrol failed.*

*The proportion of patients in study GDX-44-010 with spine examination (n=5, 2.1%) was considered too small to allow meaningful conclusions on efficacy of gadopiclesol in spine examination.*

*Study GDX-44-011 was insufficiently powered for any robust sub-analyses of body regions. [...]*

*There remain some uncertainties, as adult patients with acute relapses of demyelinating diseases like multiple sclerosis and naïve symptomatic patients (without pre-examination e.g. by CT or MRI before the start of studies) were not included, and the studies were not powered for robust sub-analyses of different body regions. The number of patients with moderate and severe chronic kidney disease and liver insufficiency was sparse. Post-marketing data will follow in the future (see below post-approval requirement).*

*Post-approval requirement:*

*The clinical prospective longitudinal cohort study 4341-4 (expected completion: 4th quarter 2028) must be submitted to Swissmedic by 31 December 2028.*

## **EMA**

*Die Anwendung von Elucirem als Kontrastmittel verbesserte die Qualität des resultierenden MRT-Scans im Vergleich zu einem Scan ohne Kontrastmittel. Das Sicherheitsprofil von Elucirem entspricht dem anderer Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis. Wichtig ist, dass Elucirem Gadolinium in einem spezifischen Komplex enthält. Dies bedeutet, dass es im Vergleich zu anderen, unspezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der Hälfte der Gadoliniumdosis angewendet werden kann und dabei dieselbe Kontrastverstärkung erzielt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Elucirem gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.*

## **EU Risk Management Plan for ELUCIREM 0.5 mmol/mL, solution for injection & VUEWAY 0.5 mmol/mL, solution for injection (Gadopiclesol)**

### **Table 26 – Summary of safety concerns**

*Important identified risk: NSF (Nephrogenic Systemic Fibrosis)*

*Important potential risk: Adverse clinical effects of accumulation and retention of Gd in organs and tissues other than brain tissues. Adverse clinical effects of accumulation and retention of Gd in the brain.*

*Missing information: Safety in pregnancy and lactation. Clinical significance of Gd accumulation and retention in organs and tissues other than brain tissues. Clinical significance of Gd accumulation and retention in the brain.*

## **Part III: Pharmacovigilance Plan (including post-authorisation safety studies)**

### **III.1 Routine pharmacovigilance activities**

*Specific follow-up questionnaires (see Annex 4) for: NSF [...] Clinical significance of gadolinium accumulation and retention in the brain and in other organs and tissues [...] Safety in pregnancy [...]*

### **III.2 Additional pharmacovigilance activities**

*For the important potential risks and missing information on gadolinium accumulation and retention in the brain and in other organs and tissues the following additional pharmacovigilance activities are being planned or conducted: Preclinical studies [...] currently ongoing (ER-21- 00003, ER-21-00007).*

*Additional studies are currently ongoing on Gd distribution and speciation in rats, after single or repeated IV administrations of gadopiclesol (ER-21-00015, ER-21-00011). Enrolment in these studies is projected to conclude in December 2023 and December 2024, respectively.*

*In addition, to evaluate the long-term effects in humans, the MAH plans to amend the current ongoing ODYSSEY clinical study (GMRA-105) to include gadopiclesol among the GBCAs under investigation.*

*PASS Study: Long-term impact of GBCA on motor and cognitive function following repeated Contrast-Enhanced MRI*

## **FDA, Zulassung 21. September 2022**

Die FDA hat Gadopiclesol in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen.

Da es nicht um das erste Arzneimittel der Klasse handelt, wurde die Zulassung nicht von einem Beratungsausschuss beurteilt.

Es wurden folgende Post-Marketing Auflagen definiert:

- *Conduct a prospective longitudinal cohort study with one or more matched control group(s) to evaluate the effects of repetitive gadopichlenol administration on a comprehensive battery of neurobehavioral testing over the course of at least five administrations. The study should be sufficiently powered to exclude a prespecified magnitude of decline. As a secondary objective, study patients should also have the option of providing blood and urine samples at the time of reimaging, so that normative estimates of gadolinium concentration across an extended range of post-administration timepoints may be documented.*
- *We acknowledge that you will participate in the existing ODYSSEY study with the other GBCA sponsors. The Interim Report should contain a summary of patient enrollment listed by:*
  - *Study initiation (first patient enrolled at each site)*
  - *Number of patients at each site listed by condition under yearly contrast MRI surveillance*
  - *Number of patients receiving gadopichlenol*
  - *Number of patients providing blood and urine samples for gadolinium levels*
  - *Number of dropouts*
- *The timetable you submitted on September 13, 2022, states that you will conduct this study according to the following schedule:*
  - Draft Protocol Submission: 08/2022*
  - Final Protocol Submission: 07/2023*
  - Interim Report #1 Submission: 04/2024*
  - Interim Report #2 Submission: 04/2025*
  - Interim Report #3 Submission: 04/2026*
  - Interim Report #4 Submission: 04/2027*
  - Study/Trial Completion: 04/2028*

Weitere Post-Marketing Auflagen betreffen die Gruppe der 0- bis 2-Jährigen. Diese haben aufgrund der Teilabweisung der Zulassung für die Altersgruppe der unter 18-Jährigen durch Swissmedic für die Beurteilung des BAG keine Relevanz und werden daher hier nicht aufgeführt.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

### **IQWiG und G-BA Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gadopichlenol Beschlussfassung 19. September 2024**

#### ***1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

*Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, für die eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie angezeigt ist, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und/oder Anomalien der Gefäße in Körperarealen besser erkennbar und sichtbar zu machen*

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gadopichlenol:***

*– Gadobutrol oder Gadoteridol oder Gadotersäure*

#### ***Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Gadopichlenol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:***

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

*[...]*

#### ***Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte***

*Es liegen weder Daten zu Mortalität, Morbidität, noch zu gesundheitsbezogener Lebensqualität vor.*

*Es liegen keine bewertbaren Daten zu Nebenwirkungen vor.*

### **HAS Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 31 oct. 2024**

*Avis favorable au remboursement « à usage diagnostique uniquement, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants :*

- *le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ;*
- *le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique.*

*ELUCIREM ne doit être utilisé que lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste ».*

*Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?*

*[...] La Commission souligne l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique ayant une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les tissus et les organes.*

*Service Médical Rendu (SMR) Important*

*Amélioration du service médical rendu (ASMR) : V (absence)*

*[...] la Commission considère qu'ELUCIREM (gadopiclenol) 0,5 mmol/mL, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à gadobutrol.*

Bisher fand keine Beurteilung [Stand 11.Dezember 2024] von NICE, SMC, NCPE, TLV und EuNetHTA statt.

### **Expertengutachten**

Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Radiologie (SGR-SSR) zu neuen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der Bildgebung vom 28. Mai 2024:

Die SGR äussert die feste Überzeugung, dass die neuen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel (Gadotatran von Bayer und Gadopiclenol von Bracco und Guerbet) sehr bald den klinischen Standard in der Kontrastmittelverstärkten Bildgebung des MRI darstellen und begründet ihren Standpunkt wie folgt:

- Höhere Relaxivität erlaubt tiefere Gadoliniumdosis
- Gewinn für Patientinnen und Patienten (Risikominimierungsstrategie betreffend (ALARA-Prinzip), Alternative bei Ablehnung des Kontrastmittels aufgrund potentieller unerwünschter Wirkungen, geringere Menge insbesondere bei repetitiven Kontrastmittelgaben)
- Beitrag an Reduktion potentiell schädlicher Effekte von Gadoliniumrückständen in der Umwelt bei Nachweis von Gadolinium aus Kontrastmittel im Abwasser, Gewässern und Trinkwasser

Expertenstatement Prof. Dr. med. Harriet Thoeny, Chefärztin Radiologie, HFR Freiburg Kantonsspital: Berichtet über ihre eigene klinische Erfahrung mit ELUCIREM, das bei knapp 100 Patientinnen und Patienten über die letzten Monate in ihrer Klinik eingesetzt worden sei. Sowohl bei Erstdiagnosen, als auch beim Ausschluss von fokalen Läsionen oder diffusen Pathologien sei der Einsatz von ELUCIREM erfolgreich gewesen und habe sämtliche Erwartungen erfüllt. Die diagnostische Güte sei vergleichbar mit vorherig eingesetzten GBCA-Untersuchungen gewesen.

### **Medizinischer Bedarf**

In der Schweiz gibt es bisher drei zugelassene und vergütete Originalsubstanzen makrozyklischer GBCA für die beantragte Indikation: DOTAREM, GADOVIST und PROHANCE. Makrozyklische GBCA sind mit einem tieferen Dechelatisierungsrisiko verbunden. Bei auch unter makrozyklischen GBCA nachgewiesenen Ablagerung u.a. im Gehirn wird empfohlen, die niedrigste Dosis anzuwenden, die eine ausreichende Verstärkung für diagnostische Zwecke bietet. Für ELUCIREM konnte in zwei Phase 3 Studien die Nichtunterlegenheit in halbiertem Dosis (0.05 mmol/kg) gegenüber Gadobutrol (0.1 mmol/kg) in Bezug auf die Läsionen-Visualisierung gezeigt werden. Da Langzeitdaten fehlen, ist bisher nicht gezeigt, dass diese tiefere Dosen Gadopiclenol im Vergleich zu anderen makrozyklischen GBCA zu abweichenden Gadolinium-Retentions- und Ablagerungswerten führen. Auch kann eine Reduktion des nachgewiesenen anthropogenen Gadoliniums in Abwasser, Gewässern und Trinkwasser durch eine halbierte Gadoliniumdosis bei Gadopiclenol gegenüber bspw. Gadobutrol derzeit lediglich vermutet werden, ist jedoch bislang wissenschaftlich nicht belegt.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Für Gadopiclenol liegen im direkten Vergleich zu anderen GBCA ausschliesslich Nichtunterlegenheits-Studiendaten vor. Nach Einmaldosis sind die unerwünschten Wirkungen vergleichbar mit herkömmlichen GBCA. Die Sicherheit von Gadopiclenol betreffend wiederholte Anwendung und unerwünschten Langzeitwirkungen sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt.

In der Schweiz sind in derselben Indikation DOTAREM, PROHANCE und GADOVIST zugelassen und vergütet. Ob die tiefere Dosierung von ELUCIREM von 0.05 mmol/kg Körpergewicht gegenüber der Dosierung von 0.1 mmol/kg Körpergewicht der herkömmlichen GBCA zu abweichenden Gadolinium-Retentions- und Ablagerungswerten führt ist nicht bekannt. In den vorgelegten Nichtunterlegenheits-Studien wurde keine Überlegenheit von Gadopiclesol im Hinblick auf dessen Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den bereits zugelassenen und vergüteten makrozyklischen GBCA – Alternativen gezeigt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt, wenn ELUCIREM nicht teurer als die aktuell auf der SL aufgeführten Therapiealternativen ist.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ELUCIREM, 1 Durchstechflasche 0.5 mmol/ml, 7.5ml:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Einmaldosis
<b>DOTAREM</b> (Gd-DOTA)	Durchstf 15 ml (7.5 mmol)	Fr. 57.03	15 ml	Fr. 57.03
<b>PROHANCE</b> (Gadoteridolum)	Durchstfl 15 ml (7.5 mmol)	Fr. 61.39	15 ml	Fr. 61.39
<b>GADOVIST 1.0</b> (Gadobutrolum)	Inj Lös 7.5 ml	Fr. 68.43	7.5 ml	Fr. 68.43
			TQV-Niveau	Fr. 62.28
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 62.28

- ohne Innovationszuschlag,
- auf Antrag der Zulassungsinhaberin ohne Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 28. November 2024, Preisen aus drei Referenzländern (DE, GB, AT) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 7.5 ml Durchstechflasche	Fr. 100.39
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 1 x 7.5 ml Fertigspritze	Fr. 120.46

- Das BAG erachtet ELUCIREM nur als wirtschaftlich sofern es nicht teurer als die aktuell auf der SL aufgeführten Therapiealternativen ist. Diesem Umstand trägt die Zulassungsinhaberin Rechnung und beantragt für die 7.5 ml Fertigspritze/Stechampulle den Durchschnittspreis der aktuell gelisteten SL-Preise der Arzneimittel DOTAREM, PROHANCE und GADOVIST.
- Aus dem Durchschnittspreis der auf der SL gelisteten makrozyklischen MRI Kontrastmittel (DOTAREM, GADOVIST, PROHANCE) unter Berücksichtigung der SL Listenpreise gültig ab dem 01. Dezember 2024 und unter Berücksichtigung der Preisrelationen gemäss Anhang 5b des Handbuchs betreffend die SL, ausgehend von der 7.5 ml Dosisstärke, resultieren für ELUCIREM folgende wirtschaftliche Preise:

	FAP	PP
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 7.5 ml Durchstechflasche	Fr. 62.28	Fr. 84.15
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 10 ml Durchstechflasche	Fr. 83.04	Fr. 106.75
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 30 ml Durchstechflasche	Fr. 186.85	Fr. 219.65
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 1 x 7.5 ml Fertigspritze	Fr. 62.28	Fr. 84.15
Injektionslösung, 0.5 mmol/ml, 1 x 10 ml Fertigspritze	Fr. 83.04	Fr. 106.75

- mit einer Limitierung:  
„ELUCIREM wird in allen Indikationen ausschliesslich in einer Dosierung von 0.05 mmol/kg Körpergewicht entsprechend 0.1 ml/kg Körpergewicht vergütet.“

Die Aufnahme der 30ml Dosisstärke wird zudem mit folgender Limitierung verbunden:

*„Die Gesamtmenge der Packung darf nicht an eine einzelne versicherte Person fakturiert werden. Es wird lediglich die verabreichte Teilmenge, die zur Untersuchung notwendig ist, vergütet. Der Preis für die verabreichte Teilmenge ist proportional zum Publikumspreis der verwendeten Packung zu berechnen.“*

- ohne Auflagen.