

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-
Plasmakonzentrationen; ab einem Alter von 28 Tagen)

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glucarpidase wie folgt ergänzt:

Glucarpidase

Beschluss vom: 6. Oktober 2022
In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2022):

Glucarpidase (Voraxaze) wird angewendet zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Glucarpidase ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Glucarpidase:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2022) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studien PR001-CLN-001, -002, -003 und -006: multizentrische, einarmige Compassionate Use Studien der zulassungskonformen Target-Population²

Studien PR001-CLN-017: offene, nicht-randomisierte, multizentrische Pharmakokinetik (PK)-Studie der zulassungskonformen Target-Population²

Mortalität

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N ^f	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität		
Todesfälle ≤ 30 Tage nach Glucarpidase-Behandlung		
001	8	1 (12,5)
002	47 ^a	6 (12,8)
003	16	2 (12,5)
006	44	2 (4,5)
017	9	0 (0)
<i>gepoolte Target-Population</i>	<i>124</i>	<i>11 (8,9)</i>

² Patientinnen und Patienten, die Glucarpidase entsprechend der Fachinformation eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten hatten und für die eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert war.

Morbidität

Endpunkt Studie	Glucarpidase		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[95%-KI] ^b
Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (Sensitivitätsanalyse)^q (ergänzend dargestellt)			
001	4	2 (50,0)	[15,0; 85,0] ^c
002	25	14 (56,0)	[37,0; 73,4] ^c
003	6	4 (66,7)	[30,0; 90,4] ^c
006	12	8 (66,7)	[39,1; 86,2] ^c
<i>gepoolte Target-Population</i>	47	28 (59,6)	- ^d
	N	Mittelwert (SD)	Median (min – max)
Zeit bis zum Erreichen der CIR (in Stunden)^e (ergänzend dargestellt)			
001	5	50,7 (57,9)	33,00 (0,3 – 132,0)
002	23	36,6 (64,5)	0,25 (0,2 – 192,0)
003	7	1,7 (3,7)	0,25 (0,2 – 10,0)
006	16	32,4 (58,1)	0,66 (0,3 – 164,9)
<i>gepoolte Target-Population</i>	51	31,9 (57,3)	0,25 (0,2 – 192,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt wurde in den Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N ^f	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt		
001	8	8 (100,0)
002	47	43 (91,5) ^g
003	15	13 (86,7)
006	44	38 (86,4)
017	9	5 (55,6)
<i>gepoolte Target-Population</i>	123	107 (87,0)
UE Schweregrad ≥ 3^{h,i}		
001	8	7 (87,5)
002	47	30 (63,8) ^j
003	15	7 (46,7)
006	44	26 (59,1)
017	9	5 (55,6)
<i>gepoolte Target-Population</i>	123	75 (61,0) ^k

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N ^f	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
001	8	6 (75,0)
002	47	21 (44,7) ^l
003	15	8 (53,3)
006	44	17 (38,6)
017	9	1 (11,1)
<i>gepoolte Target-Population</i>	<i>123</i>	<i>53 (43,1)</i>
UE von besonderem Interesse^p		
001	8	- ^m
002	47	5 (10,6) ⁿ
003	15	- ^m
006	44	3 (6,8)
017	9	- ^m
<i>gepoolte Target-Population</i>	<i>123</i>	<i>-^o</i>
<p>a. Getrennte Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten und Patientinnen und Patienten, die Thymidin nicht erhielten, liegen nicht vor.</p> <p>b. KI nach der Methode von Newcombe und Altman.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-MTX-Konzentration gemessen mittels zentraler HPLC von > 1.</p> <p>d. Für die gepoolte Analyse nicht angegeben.</p> <p>e. Definiert als Zeitraum von der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen ≤ 1 µmol/l.</p> <p>f. Safety-Population</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 32 (88,9 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 11 (100,0 %).</p> <p>h. Alle UE-Grade, die als ≥ 3 dokumentiert worden waren.</p> <p>i. Für die Studien 001 und 003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UE verwendet. Für Studie 002 wurde vor dem 16.07.2003 CTCAE-Version 2 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet. Nach dem 16.07.2003 für Studie 002 und für die Studien 006 und 017 wurde CTCAE-Version 3 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 21 (58,3 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 9 (81,8 %)</p> <p>k. In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 78 (63,4 %) Fälle angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein</p> <p>l. Patientinnen und Patienten die kein Thymidin erhielten: 14 (38,9 %). Patientinnen und Patienten die Thymidin erhielten: 7 (63,6 %).</p> <p>m. Für die Gesamtpopulation liegen Daten vor, für die Target-Population wurden keine Daten vorgelegt.</p> <p>n. Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 4 (11,1 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 1 (9,1 %).</p> <p>o. Keine Berechnung möglich, da für die Studien 001, 003 und 017 keine Daten zur Target-Population vorliegen.</p> <p>p. Beinhaltet die Hypersensitivitätsreaktionen Typ I/II/III.</p> <p>q. Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt CIR der MTX-Konzentration: Analyse von Patientinnen und Patienten, die Baseline-MTX-Konzentrationen von > 1 µmol/l aufwiesen.</p> <p>Abkürzungen: CIR = Klinisch relevante Reduktion; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; KI = Konfidenzintervall; MTX = Methotrexat N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und</p>		

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N ^f	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; pU = pharmazeutischer Unternehmer; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= Unerwünschtes Ereignis.		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht

ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voraxaze (Wirkstoff: Glucarpidase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glucarpidase	31 837,60 € – 127 350,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 15. September 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken