

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Glucarpidase

Vom 6. Oktober 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss .....	13
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Nutzenbewertung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der SERB GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme des BPI.....	77
5.3	Stellungnahme PD Dr. Schwartz.....	81

5.4	Stellungnahme des vfa .....	92
5.5	Stellungnahme der Medac GmbH.....	96
5.6	Stellungnahme der DGHO und GPOH .....	104
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>126</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	126

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glucarpidase ist der 15. April 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. April 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Glucarpidase 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 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Glucarpidase nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glucarpidase (Voraxaze) gemäß Fachinformation**

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glucarpidase wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der vier prospektiven, offenen, nicht-randomisierten, multizentrischen, einarmigen Compassionate Use Studien PR001-CLN-001, -002, -003 und -006 und eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Pharmakokinetik (PK)-Studie -017 vor. Die Studien wurden im Zeitraum zwischen 1993 und 2009 durchgeführt. In die Studien wurden Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Alters eingeschlossen, die eine beeinträchtigte MTX-Elimination nach Therapie mit High Dose(HD)-MTX auf Grund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz oder intrathekaler Überdosierung aufwiesen. Dabei waren als Einschlusskriterien u. a. eine erhöhte MTX-Serumkonzentration in Abhängigkeit der Dauer der zurückliegenden MTX-Infusion (z. B.  $> 5 \mu\text{mol/l}$  oder  $> 10 \mu\text{mol/l}$  mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion oder  $> 50 \mu\text{mol/l}$  24 Stunden nach MTX-Verabreichung bei Patientinnen und Patienten mit Osteosarkomen) bzw. eine intrathekale MTX-Überdosis ( $\geq 50 \text{ mg MTX}$ ) sowie eine Niereninsuffizienz (z. B.  $s\text{Cr}^2 > 1,5$ -fache des ULN<sup>3</sup> bzw.  $\text{CrCl}^4$  von  $\leq 60 \text{ ml/m}^2/\text{min}$ ) definiert. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation („Target-Population“) beinhalteten in den fünf Studien diejenigen Patientinnen und Patienten, die entsprechend der Fachinformation eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 Einheiten/kg erhalten hatten und für die eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert war. In den Studien 001, 002, 003 und 006 sollte die Gabe von Calciumfolinat 2 bzw. 4 Stunden vor und nach der Verabreichung von Glucarpidase eingestellt werden; die weitere Gabe von Calciumfolinat im Studienverlauf war in allen Studien erlaubt. Darüber hinaus sollten in der Studie 002 alle Patientinnen und Patienten eine begleitende Gabe von Thymidin erhalten; dies wurde jedoch mit dem Amendment von November 2003 geändert und die Verabreichung von Thymidin war nicht mehr vorgesehen. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde in den Studien 001, 002, 003 und 006 die klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Plasmakonzentration (gemessen mittels HPLC) erhoben.

In den Studien 001, 002, 003 und 006 waren die Patientinnen und Patienten zwischen 5 und 84 Jahren alt (im Median 17 Jahre). Die MTX-Konzentration betrug zu Baseline im Median  $12,8 \mu\text{mol/l}$  (0,05 bis  $500 \mu\text{mol/l}$ ). Die Patientinnen und Patienten der Target-Population erhielten in den Studien eine Dosis Glucarpidase zwischen 48 und 52 Einheiten/kg etwa 2 bis 10 Tage nach der Gabe von MTX (im Median 50 Einheiten/kg nach 3 Tagen). Entsprechend der Fachinformation sollte Glucarpidase optimalerweise innerhalb von 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion verabreicht werden.

Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population erhielten Leucovorin. Als häufigste Rescue-Behandlung wurde Hämodialyse bei ca. 13 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt.

---

<sup>2</sup> sCr = Serumkreatinin

<sup>3</sup> ULN = upper limit of normal (oberer Grenzwert des Normbereichs)

<sup>4</sup> CrCl = Kreatinin-Clearance

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben (Safety-Population). In den Studien traten bis einschließlich 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung 11 Todesfälle auf (ca. 9 % der Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population).

Für die darüberhinausgehende Erfassung der Todesfälle nach Tag 30 liegt in den Studienunterlagen keine ausreichende Operationalisierung vor und es bleibt unklar, ob und über welchen Zeitraum die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nachbeobachtet wurden.

### Morbidität

Die Morbiditätsendpunkte wurden ausschließlich in den Studien 001, 002, 003 und 006 erhoben.

### *Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration*

In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  (gemessen mittels HPLC<sup>5</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration  $> 1 \mu\text{mol/l}$  (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  erfasst.

In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von  $> 1 \mu\text{mol/l}$  aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B.  $1 \mu\text{mol/l}$  nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>6</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.

In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h).

---

<sup>5</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

<sup>6</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.

Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.

Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.

#### *Veränderung der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte*

Der Endpunkt MTX-Konzentration wurde in den Studien zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Gabe von Glucarpidase mittels HPLC und lokaler Immunassays bestimmt und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zu Baseline ermittelt.

Sowohl die MTX- als auch die sCr-Konzentration sind Laborparameter und nicht per se patientenrelevant. Daher werden die Endpunkte „Veränderung der MTX-Konzentration“ und „Veränderung der sCr-Werte“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Rebound der MTX-Konzentration*

In den Studien war der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ operationalisiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration nach der Glucarpidase-Gabe ein erneuter Anstieg (definiert als das 2-fache der minimalen MTX-Konzentration bzw. Anstieg der MTX-Konzentration über 1 µmol/l Post-Glucarpidase) zu verzeichnen war.

Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist bereits indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da in diesem Endpunkt auch nur Patientinnen und Patienten erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts von  $\leq 1$  µmol/l diesen Wert auch halten konnten. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studien nicht erhoben.

#### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 001, 002, 003 und 006 im Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe erfasst. In der Studie 017 wurden UE bei Patientinnen und Patienten, die Glucarpidase erhielten (Studienarm A) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst.

Bei ca. 61 % der Patientinnen und Patienten traten UE vom Schweregrad  $\geq 3$  und bei ca. 43 % der Patientinnen und Patienten traten SUE auf. Als UE von besonderem Interesse traten bei drei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I (Studien 002 und 006) und bei zwei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III (Studie 002) auf. In den Studien 001, 003 und 017 liegen keine Daten zu diesen Endpunkten zu der Target-Population vor. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der gepoolten Gesamtpopulation (Safety-Population) der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 bei 31 (6,4 %) der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I bis III) auftraten.

#### Gesamtbewertung

Für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, liegen auf Basis der zulassungskonformen Target-Population der einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegten Studien 001, 002, 003, 006 und 017 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor und eine vergleichende Bewertung ist nicht möglich.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.

Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere

Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.

### 2.3 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](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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2022).

Die empfohlene Dosis von Glucarpidase ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) als intravenöse (i.v.) Bolusinjektion über 5 Minuten.

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes unter einem Jahr = 7,6 kg und von Erwachsenen = 77,0 kg).<sup>7</sup>

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glucarpidase	Kinder unter 1 Jahr			
	Einmalgabe	1	1	1
	Erwachsene			
	Einmalgabe	1	1	1

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glucarpidase	Kinder unter 1 Jahr				
	0,38 ml = 380 Einheiten	380 Einheiten	1 x 1000 Einheiten	1	1 x 1000 Einheiten
	Erwachsene				
	3,85 ml = 3 850 Einheiten	3 850 Einheiten	4 x 1000 Einheiten	1	4 x 1000 Einheiten

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glucarpidase 1 000 Einheiten	1 PLI	33 764,37 €	1,77 €	1 925,00 €	31 837,60 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 12. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glucarpidase beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. August 2022 14. September 2022 21. September 2022	Beratung über die Dossierbewertung des

		G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 11.11.2022 B3) 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 22.11.2022 B2

### 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:**<sup>8</sup>

### 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.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

<sup>8</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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-Population<sup>9</sup>

**Studien PR001-CLN-017:** offene, nicht-randomisierte, multizentrische Pharmakokinetik (PK)-Studie der zulassungskonformen Target-Population<sup>9</sup>

### Mortalität

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtmortalität</b>		
Todesfälle ≤ 30 Tage nach Glucarpidase-Behandlung		
001	8	1 (12,5)
002	47 <sup>a</sup>	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>

<sup>9</sup> Patientinnen und Patienten, die 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] <sup>b</sup>
<b>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (Sensitivitätsanalyse)<sup>q</sup></b> (ergänzend dargestellt)			
001	4	2 (50,0)	[15,0; 85,0] <sup>c</sup>
002	25	14 (56,0)	[37,0; 73,4] <sup>c</sup>
003	6	4 (66,7)	[30,0; 90,4] <sup>c</sup>
006	12	8 (66,7)	[39,1; 86,2] <sup>c</sup>
<i>gepoolte Target-Population</i>	47	28 (59,6)	- <sup>d</sup>
	N	Mittelwert (SD)	Median (min – max)
<b>Zeit bis zum Erreichen der CIR (in Stunden)<sup>e</sup></b> (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 <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b>		
001	8	8 (100,0)
002	47	43 (91,5) <sup>g</sup>
003	15	13 (86,7)
006	44	38 (86,4)
017	9	5 (55,6)
<i>gepoolte Target-Population</i>	123	107 (87,0)
<b>UE Schweregrad <math>\geq 3</math><sup>h,i</sup></b>		
001	8	7 (87,5)
002	47	30 (63,8) <sup>j</sup>
003	15	7 (46,7)
006	44	26 (59,1)
017	9	5 (55,6)
<i>gepoolte Target-Population</i>	123	75 (61,0) <sup>k</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		
001	8	6 (75,0)
002	47	21 (44,7) <sup>l</sup>

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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>
<b>UE von besonderem Interesse<sup>P</sup></b>		
001	8	- <sup>m</sup>
002	47	5 (10,6) <sup>n</sup>
003	15	- <sup>m</sup>
006	44	3 (6,8)
017	9	- <sup>m</sup>
<i>gepoolte Target-Population</i>	<i>123</i>	<i>-<sup>o</sup></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 &gt; 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 &gt; 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 Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; pU = pharmazeutischer Unternehmer; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis.</p>		

## 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](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-Taxe: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 22. November 2022  
BAnz AT 22.11.2022 B2

Seite 1 von 4

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 11.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

#### **Glucarpidase**

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 G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. 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:<sup>1</sup>

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.

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



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-Population<sup>2</sup>

Studien PR001-CLN-017: offene, nicht-randomisierte, multizentrische Pharmakokinetik (PK)-Studie der zulassungskonformen Target-Population<sup>2</sup>

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt Studie	Glucarpidase		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (Sensitivitätsanalyse)<sup>4</sup> (ergänzend dargestellt)</b>			
001	4	2 (50,0)	[15,0; 85,0] <sup>c</sup>
002	25	14 (56,0)	[37,0; 73,4] <sup>c</sup>
003	6	4 (66,7)	[30,0; 90,4] <sup>c</sup>
006	12	8 (66,7)	[39,1; 86,2] <sup>c</sup>
gepoolte Target-Population	47	28 (59,6)	- <sup>d</sup>
	N	Mittelwert (SD)	Median (min – max)

Zeit bis zum Erreichen der CIR (in Stunden)<sup>6</sup> (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)
gepoolte Target-Population	51	31,9 (57,3)	0,25 (0,2 – 192,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt wurde in den Studien nicht erhoben.

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



### Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Glucarpidase	
	N <sup>f</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b>		
001	8	8 (100,0)
002	47	43 (91,5) <sup>g</sup>
003	15	13 (86,7)
006	44	38 (86,4)
017	9	5 (55,6)
gepoolte Target-Population	123	107 (87,0)
<b>UE Schweregrad <math>\geq 3^h, i</math></b>		
001	8	7 (87,5)
002	47	30 (63,8) <sup>j</sup>
003	15	7 (46,7)
006	44	26 (59,1)
017	9	5 (55,6)
gepoolte Target-Population	123	75 (61,0) <sup>k</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		
001	8	6 (75,0)
002	47	21 (44,7) <sup>l</sup>
003	15	8 (53,3)
006	44	17 (38,6)
017	9	1 (11,1)
gepoolte Target-Population	123	53 (43,1)
<b>UE von besonderem Interesse<sup>p</sup></b>		
001	8	– <sup>m</sup>
002	47	5 (10,6) <sup>n</sup>
003	15	– <sup>m</sup>
006	44	3 (6,8)
017	9	– <sup>m</sup>
gepoolte Target-Population	123	– <sup>o</sup>

a Getrennte Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten, und Patientinnen und Patienten, die Thymidin nicht erhielten, liegen nicht vor.

b KI nach der Methode von Newcombe und Altman.

c Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-MTX-Konzentration gemessen mittels zentraler HPLC von  $> 1$ .

d Für die gepoolte Analyse nicht angegeben.

e Definiert als Zeitraum von der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration  $\leq 1$   $\mu\text{mol/l}$ , mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen  $\leq 1$   $\mu\text{mol/l}$ .

f Safety-Population

g Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 32 (88,9 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 11 (100,0 %).

h Alle UE-Grade, die als  $\geq 3$  dokumentiert worden waren.

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.

j Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 21 (58,3 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 9 (81,8 %).

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.

l Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 14 (38,9 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 7 (63,6 %).

m Für die Gesamtpopulation liegen Daten vor, für die Target-Population wurden keine Daten vorgelegt.

n Patientinnen und Patienten, die kein Thymidin erhielten: 4 (11,1 %). Patientinnen und Patienten, die Thymidin erhielten: 1 (9,1 %).



- o Keine Berechnung möglich, da für die Studien 001, 003 und 017 keine Daten zur Target-Population vorliegen.
- p Beinhaltet die Hypersensitivitätsreaktionen Typ I/II/III.
- q Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt CIR der MTX-Konzentration: Analyse von Patientinnen und Patienten, die Baseline-MTX-Konzentrationen von  $> 1 \mu\text{mol/l}$  aufwiesen.

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 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](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-Taxe: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Glucarpirdase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Glucarpirdase eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen; Kinder  $\geq$



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen; Kinder $\geq$ 28 Tage und Erwachsene)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glucarpidase
- **Handelsname:** Voraxaze
- **Therapeutisches Gebiet:** Toxische MTX-Plasmakonzentrationen (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** SERB GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-806)

#### Modul 1

(PDF 430,29 kB)

#### Modul 2

(PDF 1,89 MB)

#### Modul 3

(PDF 921,37 kB)

#### Modul 4

(PDF 11,57 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/821/>

15.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen; Kinder ≥ 15 Jahre)  
Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,00 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 312,39 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2022
  - Mündliche Anhörung: 22.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glucarpidase - 2022-04-15-D-806*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen; Kinder ≥  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. August 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Glucarpidase**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS	04.08.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	04.08.2022
PD Dr. Stefan Schwartz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	04.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2022
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	05.08.2022
DGHO, GPOH	06.08.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>SERB</b>						
Herr Thomas Wegmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Eva Gallardo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Emma Thomas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Udo Werner	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>BPI</b>						
Frau Dr. Sarah Hinkelmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Veit Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>PD Dr. Schwartz</b>						
Herr Dr. Stefan Schwartz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>vfa</b>						
Herr Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Medac</b>						
Herr Volker Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>DGHO, GPOH</b>						

Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
---------------------------------------	------	------	------	------	------	------

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der SERB GmbH

Datum	04. August 2022
Stellungnahme zu	Glucarpidase/Voraxaze®
Stellungnahme von	SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Glucarpidase (Voraxaze®) gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), die am 15. Juli 2022 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde (1, 2).</p> <p>Bei Glucarpidase handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen von Glucarpidase durch die am 11. Januar 2022 erteilte Zulassung als belegt. Der G-BA führt daher die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glucarpidase im Anwendungsgebiet „Zur Verringerung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat, oder wenn das Risiko einer Methotrexat-Toxizität besteht“ auf Basis der einarmigen Zulassungsstudien durch.</p> <p>SERB GmbH (im weiteren SERB genannt) hat zur Nutzenbewertung folgende Studien zu Glucarpidase beim G-BA eingereicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PR001-CLN-001,</li><li>• PR001-CLN-002,</li><li>• PR001-CLN-003,</li><li>• PR001-CLN-006,</li></ul>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• PR001-CLN-017</li></ul> <p>Die Daten der fünf zugrundeliegenden Studien wurden auf die zulassungskonforme Zielpopulation zugeschnitten und in einer gepoolten Analyse zusammengefasst (Wide-Target-Population). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten der gepoolten Analyse herangezogen.</p> <p>SERB bezieht im Folgenden zu den allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Glucarpidase Stellung.</p>	
<p><b>Allgemeine Aspekte</b></p> <p>Im Rahmen onkologischer Erkrankungen erhalten die Patienten im Anwendungsgebiet von Glucarpidase eine hochdosierte Methotrexat (HD-MTX)-Chemotherapie (3). Trotz engmaschiger Überwachung und adäquater Anwendung primär präventiver Therapieoptionen, können jedoch lebensbedrohliche MTX-Toxizitäten auftreten, die für das multimorbide Kollektiv der Krebspatienten zusätzlich eine starke Belastung darstellen.</p> <p>Bei Methotrexat handelt es sich um ein Zytostatikum, welches intrazellulär die Neusynthese von DNA und RNA hemmt. Mittels dieser Inhibition können betroffene Zellen in den programmierten Zelltod übergehen.</p> <p>Die (HD-)MTX induzierte Toxizität ist ein sehr seltener, unvorhersehbarer medizinischer Notfall und beginnt mit einer Nierenschädigung. Initial manifestiert sich diese Nierenschädigung als asymptomatisch erhöhte MTX-Plasmakonzentration und/oder als eine Erhöhung des Serumkreatinins (sCr) in Folge einer verzögerten MTX-Elimination und kann konsekutiv zu tubulärer Nekrose mit schweren</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenschäden sowie einem akuten Nierenversagen voranschreiten. Aufgrund einer solchen Schädigung können sich eine chronische Nierenerkrankung oder Nierenerkrankung im Endstadium mit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen als Langzeitfolgen manifestieren. Des Weiteren können sich durch langanhaltend erhöhte MTX-Plasmakonzentrationen schwerwiegende Nebenwirkungen, u. a. als Organschäden oder Multiorganversagen ausprägen sowie zur Unterbrechung der lebensrettenden Krebsbehandlung bis hin zur Mortalität führen. Dabei resultieren Todesfälle in der Regel aus schwerer Myelosuppression mit Sepsis, Blutungen oder Nierenversagen (4-7).</p> <p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Die gegenwärtige Standardversorgung bei HD-MTX-Therapien zeichnet sich durch einen präventiven Charakter aus. Hierzu zählen die Überwachung des sCr und dessen Ausscheidung, serielle Messungen der MTX-Plasmakonzentrationen, Hyperhydratation, Alkalisierung des Urins sowie Calciumfolinat (Leucovorin)-Rescue.</p> <p>Flüssigkeitsmangel ist ein Risikofaktor für ein MTX-induziertes akutes Nierenversagen, da MTX zu etwa 70 bis 90 % über die Nieren eliminiert wird. Entsprechend wird eine strikte Überwachung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung während und nach der Verabreichung von MTX empfohlen. Zur Förderung hoher Harnflussraten werden isotonische Infusionslösungen appliziert (4, 5, 8, 9).</p> <p>Sowohl MTX als auch seine Metabolite sind bei einem sauren pH-Wert schlecht löslich. Zur Minimierung einer MTX-Kristallbildung und Ausfällung von MTX in den Nieren, welches die primären Ursachen für ein akutes Nierenversagen darstellen, ist zusätzlich die Alkalisierung des</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Urins, z. B. mit Natriumhydrogencarbonat, zwingend erforderlich (4, 8, 9).</p> <p>Zudem wird Calciumfolinat als Folsäurederivat verabreicht, um den zytostatischen Eigenschaften von MTX intrazellulär kompetitiv entgegenzuwirken. Aufgrund dieses kompetitiven Wirkprinzips ist die Calciumfolinat-Dosis jedoch proportional abhängig von der MTX-Plasmakonzentration und insbesondere bei hohen MTX-Plasmakonzentrationen ineffektiv. Da Calciumfolinat MTX nicht in unschädliche Derivate metabolisieren kann, werden erhöhte MTX-Plasmaspiegel sowie eine daraus mögliche MTX-Akkumulation in den Nieren und konsekutive Nierenschädigungen nicht aktiv therapiert. Aus diesem Wirkprinzip resultiert, als weiterer entscheidender Nachteil, eine langsame Rekonvaleszenz bis unkritische MTX-Plasmakonzentrationen erreicht werden (3, 4, 10-15).</p> <p>Insbesondere Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, stehen bisher zur schnellen und effizienten Senkung toxischer MTX-Konzentrationen keine Therapieoptionen zur Verfügung, um eine längere Exposition mit dem daraus resultierenden Risiko einer MTX-Toxizität und Mortalität zu minimieren.</p> <p>Extrakorporale Methoden, wie die Hämodialyse, können alternative Behandlungsoptionen darstellen. Diese sind aber durch einen ausgeprägten Rebound-Effekt gekennzeichnet, bei dem MTX-Plasmakonzentrationen nach dem Ende der Behandlung wieder ein kritisches Niveau erreichen. Darüber hinaus sind diese Methoden zeitaufwändig und durch einen invasiven Charakter sowie Nebenwirkungen geprägt, wodurch insbesondere bei kritisch-kranken</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krebspatienten verstärkt Komplikationen verursacht werden können (6, 16-19).</p> <p>Zusammenfassend stehen zur schnellen und effizienten Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bisher keine Therapieoptionen zur Verfügung. Der ausgeprägte Rebound-Effekt bei mechanischen Methoden, der hohe Zeitaufwand und die Vielzahl an Nebenwirkungen verdeutlichen somit einen weiterhin hohen therapeutischen Bedarf.</p> <p><b>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Glucarpidase</b></p> <p>Bisher stand in Europa kein zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches schnell und effizient zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentration führt. Die primären Ziele einer optimierten Therapie sollten dabei auf folgende Aspekte ausgerichtet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schnelle und effiziente Reduktion der MTX-Plasmakonzentration</li><li>• Anwendbarkeit der Therapie unabhängig vom Ausmaß der MTX-Plasmakonzentration und Fortschritt der Toxizität</li><li>• Reduktion therapie- und toxizitätsbedingter Nebenwirkungen</li><li>• Synergistische Anwendbarkeit der Therapie mit bestehenden präventiven Methoden</li><li>• Fortführung der zugrundeliegenden Chemotherapie mit HD-MTX</li></ul> <p>Glucarpidase ist das erste verfügbare Medikament, welches die MTX-Plasmakonzentration zielgerichtet, schnell und effizient senkt, indem es MTX enzymatisch in die zwei nicht-zytotoxischen Metabolite 4-Deoxy-4-Amino-N10-Methylpterinsäure (DAMPA) und Glutamat spaltet. Diese werden in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden. Dies ermöglicht eine alternative (nicht-renale) MTX-Elimination für Patienten mit einer Nephrotoxizität und gewährleistet die Erholung der Nierenfunktion. Glucarpidase ist nicht in der Lage, die Blut-Hirn-</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schranke zu überqueren. Zudem kann es nicht die Zellmembran passieren, wodurch Calciumfolinat in den Zellen MTX synergistisch entgegenwirken kann. Als fünfminütige Bolusinjektion stellt die Anwendung von Glucarpidase, im Gegensatz zu extrakorporalen Methoden, keine zusätzliche Belastung für kritisch-krank Patienten dar und ermöglicht, die lebensrettende HD-MTX-Therapie fortzusetzen. Zusammenfassend deckt Glucarpidase als Notfallmedikament zur schnellen und effizienten Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen sowohl durch sein Wirkprinzip als auch durch die leichte Anwendbarkeit den therapeutischen Bedarf.</p> <p><b>Studienbasis</b> Als Grundlage für die Nutzenbewertung dient eine gepoolte Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017. Im Dossier wurden die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sowohl für die gepoolte Analyse als auch für die Einzelstudien nach einem zulassungskonformen Zuschnitt der Zielpopulation dargestellt (20). Bei einer verzögerten MTX-Elimination müssen nicht nur die Wirkstoffkonzentration, sondern auch die Dauer der Exposition als entscheidende Faktoren für das Maß einer MTX-induzierten Toxizität vom behandelnden Arzt berücksichtigt und schnell Gegenmaßnahmen eingeleitet werden (5-7). Bedingt durch den seltenen und unvorhersehbaren Notfallcharakter einer verzögerten MTX-Ausscheidung und MTX-Toxizität, wurden im Studienprogramm von Glucarpidase ausschließlich einarmige Studien (PR001-CLN-001, -002, -003, -006), sowie eine vergleichende PK-Studie (-017) primär</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Form von Compassionate-Use-Protokollen durchgeführt. In den pivotalen Studien wurden nur Patienten registriert, wenn ihr Arzt der Auffassung war, dass der mögliche Nutzen einer Glucarpidase-Behandlung die Risiken einer experimentellen und nicht lizenzierten Therapie überwiegen.</p> <p>Neben der Notfallsituation stellt die ausgeprägte Heterogenität der indizierten Patientenpopulation ein weiteres, grundlegendes Problem bei der Therapie einer HD-MTX-induzierten Toxizität dar.</p> <p>Die Grunderkrankung in Form der unterschiedlichen Krebsarten, welche mit verschiedenen HD-MTX-Protokollen behandelt werden, führt zu einer hohen Diversität an Komorbiditäten und bekannten sowie unbekanntem Störfaktoren. Auch Patienten mit derselben Krebserkrankung können sich in unterschiedlichen Progressionsstadien befinden. Diese Umstände haben nicht nur einen Einfluss auf HD-MTX-Dosierungen und Infusionsdauern, sondern auch auf die Anzahl der Therapiezyklen oder etwaige Begleitbehandlungen, wie Radio- oder Kombinations-chemotherapien (4, 14, 21).</p> <p>Aufgrund der sehr vielfältigen Behandlungsschemata mit HD-MTX ist es schwierig, eine Reihe von Kriterien aufzustellen, die allen Behandlungsprotokollen, z. B. zwischen den Krebsarten im nationalen und internationalen Kontext, Rechnung tragen (22). In der Folge war es ebenfalls sehr schwierig, im Studienprogramm konsistente MTX-Schwellenwerte zu definieren, ab denen Patienten eine verzögerte MTX-Elimination bzw. MTX-Toxizität aufwiesen und entsprechend für eine Therapie mit Glucarpidase indiziert sind. Kürzlich wurden zwar in einer internationalen Konsensus-Leitlinie zur Anwendung von Glucarpidase bei Patienten mit HD-MTX-induziertem akutem Nierenversagen und verzögerter MTX-Elimination entsprechende</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schwellenwerte in einen Zeit- und Dosis-abhängigen Kontext gesetzt, jedoch wird nicht jede Patientenpopulation bzw. MTX-Dosis berücksichtigt (14). Entsprechende Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase, unter Berücksichtigung der jeweiligen MTX-Dosis und Infusionsdauer, sind in der Fachinformation hinterlegt. Dabei wird zudem darauf hingewiesen, lokale Behandlungsprotokolle oder Richtlinien anzuwenden, sofern vorhanden, um zu bestimmen, wann Glucarpidase verabreicht werden sollte (22).</p> <p>Im Studienprogramm wurde Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, angewandt. Die daraus resultierenden und im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegten Daten zeigen, dass Glucarpidase die MTX-Plasmakonzentration bereits nach 15 Minuten auf ein unkritisches Niveau senken kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die Nierenparameter dieser Patienten erholen, wodurch das Risiko für nephrotoxisch-bedingte Langzeitfolgen reduziert werden kann. Der für mechanische Methoden charakteristische Rebound-Effekt ist darüber hinaus bei einer Therapie mit Glucarpidase nicht so stark ausgeprägt. Zusammenfassend weist Glucarpidase somit einen hohen Stellenwert als Notfallmedikament zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentration auf und kann die bestehende Behandlungslücke schließen.</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Spezifische Aspekte der Nutzenbewertung</b></p> <p>Im Folgenden nimmt SERB Stellung zu den spezifischen Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I.) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation</li><li>II.) Kosten einer stationären Anwendung von Glucarpidase</li><li>III.) MTX-Schwellenwerte, bei denen eine Intervention mit Glucarpidase indiziert ist</li><li>IV.) Patientenrelevanz der Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität</li><li>V.) Unterscheidung der Endpunkte „Rebound der MTX-Konzentration“ und „CIR der MTX-Konzentration“ als eigenständige Endpunkte</li><li>VI.) Ergebnisse der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse</li><li>VII.) Deckung des therapeutischen Bedarfs durch einzigartigen Wirkmechanismus von Glucarpidase</li><li>VIII.) Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 4 Z. 26 ff</p> <p>S. 5 Z. 13 ff Z. 29 ff</p> <p>S. 8 Z. 12</p>	<p><b>I.) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (IQWiG):</b></p> <p><i>„Der pU zieht für seine Herleitung eine Vorlage bzw. ein Muster für einen Antrag für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) für Glucarpidase aus dem Jahr 2021 heran [3]. Diesem ist zu entnehmen, dass Glucarpidase angewandt wird zur Behandlung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen (&gt; 1 µmol/l) bei Patientinnen und Patienten mit einer verzögerten MTX-Clearance aufgrund einer beeinträchtigten Nierenfunktion.“</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>„Abweichend von der vom pU herangezogenen Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase lässt sich dem NUB-Musterantrag der DGHO entnehmen, dass eine deutlich höhere Anzahl von 234 Kliniken einen NUB-Antrag für das Jahr 2021 eingereicht haben.“</i></li> <li>2. <i>„Das Anwendungsgebiet von Glucarpidase im NUB-Musterantrag [3] weicht von der vorliegenden Zulassung der</i></li> </ol>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><i>European Medicines Agency (EMA) ab, welcher ein umfassenderes Anwendungsgebiet zu entnehmen ist [2].“</i></p> <p>3. „Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="309 715 1171 1077"> <thead> <tr> <th><b>Bezeichnung der Therapie</b></th> <th><b>Bezeichnung der Patientengruppe</b></th> <th><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten<sup>a</sup></b></th> <th><b>Kommentar</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glucarpidase<sup>b</sup></td> <td>Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX- Toxizität besteht</td> <td>265 (88–442)</td> <td>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind tendenziell unterschätzt.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>a. Angabe des pU. Bei der Angabe handelt es sich um die Anzahl der Behandlungsfälle innerhalb eines Jahres.</i></p> <p><i>b. Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen [2].</i></p> <p><i>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>		<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>	Glucarpidase <sup>b</sup>	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX- Toxizität besteht	265 (88–442)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind tendenziell unterschätzt.	
<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>							
Glucarpidase <sup>b</sup>	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX- Toxizität besteht	265 (88–442)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind tendenziell unterschätzt.							

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zu 1:</b> Im NUB-Musterantrag legt die DGHO dar, dass in etwa 100 deutschen Kliniken HD-MTX-Protokolle zur Anwendung kommen und im Jahr 2021 eine NUB-Anfrage von 234 Krankenhäusern gestellt worden ist (23). Die 100 Kliniken wurden im vorliegenden Dossier als Berechnungsgrundlage gewählt, da die Patienten im Anwendungsgebiet von Glucarpidase eine HD-MTX-Therapie erhalten. Es kann davon ausgegangen werden, dass in den übrigen 134 Krankenhäusern, welche im NUB-Musterantrag erwähnt werden, keine Anwendung von HD-MTX-Protokollen erfolgt. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass auch diese Krankenhäuser für etwaige Notfallsituationen vorbereitet sein wollen. Darüber hinaus wurde der NUB-Musterantrag erstellt, bevor die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) erteilt wurde. Entsprechend bezog sich der Wortlaut des Anwendungsgebiets im NUB-Musterantrag auf die Angaben der US-Zulassung durch die Federal Drug Administration (FDA) (24).</p> <p><b>Zu 2.:</b> Die Anwendungsgebiete zwischen NUB-Musterantrag und der vorliegenden Zulassung der EMA stimmen nicht vollständig überein, die Unterschiede lassen sich jedoch wie folgt begründen:</p> <p>Das im NUB-Antrag dargelegte Anwendungsgebiet von Glucarpidase umfasst u. a. den Begriff einer „beeinträchtigen Nierenfunktion“. Dieser Wortlaut ist im gegenwärtigen Anwendungsgebiet der EMA nicht direkt abgebildet, wird aber dennoch berücksichtigt. Wie im</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>European Public Assessment Report definiert, besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder dem Anzeichen einer verzögerten MTX-Elimination das Risiko einer MTX-Toxizität (25).</p> <p>Der Ausgangspunkt einer verzögerten MTX-Elimination stellt eine Nierenschädigung in Form einer MTX-bedingten Nephrotoxizität dar. Initial manifestiert sich diese Nierenschädigung als asymptomatisch erhöhte MTX-Plasmakonzentration und/oder als Erhöhung des sCr und kann zu tubulärer Nekrose mit schweren Nierenschäden sowie einem akuten Nierenversagen voranschreiten. Dabei kann eine verzögerte MTX-Elimination initial das einzige Anzeichen einer Nierenschädigung sein (4, 6, 26).</p> <p>Dies zeigt sich auch anhand der dem Dossier zugrundeliegenden Daten. Hier konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Patienten zwischen der Wide-Target-Population (Patienten mit verzögerter MTX-Elimination) und der Narrow-Target-Population (Patienten mit zusätzlich eingeschränkter Nierenfunktion) sich zu Baseline nur geringfügig unterscheidet (20). Dieser Unterschied lässt sich darin begründen, dass ein Anstieg der sCr-Werte bzw. eine Abnahme der Kreatinin-Clearance, als typische Marker für eine eingeschränkte Nierenfunktion, vom Zeitpunkt einer beginnenden Nierenschädigung abweichen können (14).</p> <p>Dementsprechend werden Patienten mit einer Nierenschädigung aus Sicht von SERB sowohl in der vorliegenden Zulassung seitens</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der EMA als auch im NUB-Musterantrag gleichermaßen berücksichtigt.</p> <p>Des Weiteren wird im NUB-Musterantrag ein MTX-Schwellenwert von &gt; 1 µmol/l genannt, der im gegenwärtigen Anwendungsgebiet der EMA nicht verankert ist (22, 23).</p> <p>Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten eine MTX-Plasmakonzentration von &gt; 1 µmol/l aufweisen (27). Gemäß der dem Dossier zugrundeliegenden Daten zur Baseline-Charakteristika der Wide-Target-Population lag die mittlere MTX-Konzentration bei 55,71 µmol/l (SD: 102,99) bzw. die mediane MTX-Konzentration bei 12,80 µmol/l (0,05; 500,44) (20).</p> <p>Schlussfolgernd ist damit für Patienten mit ≤ 1 µmol/l nur von einer geringfügigen Unterschätzung in der Zielpopulation auszugehen.</p> <p>Wie bereits zu Punkt 1 erwähnt, wurde der NUB-Musterantrag erstellt, bevor die Zulassung durch die EMA erteilt wurde. Entsprechend bezog sich der Wortlaut des Anwendungsgebiets im NUB-Musterantrag auf die Angaben der US-Zulassung durch die FDA (23, 24).</p> <p><b>Zu 3.:</b> In Tabelle 2, Spalte 4 der Nutzenbewertung, merkt das IQWiG an, dass zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation eine tendenzielle Unterschätzung vorliegt (2). Wie bereits unter Punkt 2 beschrieben, wird jedoch die wesentliche Mehrheit der Patienten mit HD-MTX-Protokollen behandelt und weist eine MTX-induzierte Nierenschädigung auf, wodurch es zu einer verzögerten MTX-Elimination kommt und das Risiko für eine MTX-Toxizität besteht. Daher liegt hier nach Ansicht von SERB nur eine geringfügige Unsicherheit vor, die jedoch von der Spannenangabe abgedeckt wird. Eine Unterschätzung liegt somit nicht vor.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen in einer plausiblen Größenordnung.</p>	
<p>S. 7 Z. 1 ff Z. 12 f</p> <p>S. 9 Z. 2</p>	<p><b>II.) Kosten einer stationären Anwendung von Glucarpidase</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (IQWiG):</b></p> <p><i>„Im Fall einer stationären Anwendung von Glucarpidase fallen weitere Kosten aufgrund der pauschalierten Vergütung des stationären Aufenthalts an. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich die Anwendung von Glucarpidase auf die Höhe der Fallpauschale auswirkt – insbesondere, wenn die Behandlung der vorliegenden Erkrankung, in deren Rahmen es zu einer toxischen MTX-Plasmakonzentration kommt, bereits im Krankenhaus stattfinden würde.“</i></p>	<p>Für die Kostenberechnung wurde davon ausgegangen, dass Glucarpidase auch im ambulanten Bereich verordnet und verabreicht wird. Die Kosten für den stationären Bereich wurden nicht abgebildet.</p> <p>Es ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten:</p> <p><u>Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht</u></p>

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p>„Im Rahmen des stationären Einsatzes von Glucarpidase fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt 3.2.4).“</p> <p>Auszug aus: „Tabelle 3 Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <table border="1" data-bbox="291 715 1149 869"> <tr> <td><b>Kommentar</b></td> </tr> <tr> <td>[...]Es können zudem weitere Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können (siehe Abschnitt 3.2.4).“</td> </tr> </table> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Um verzögerte MTX-Eliminationen sowie potenzielle HD-MTX-induzierte Toxizitäten zu verhindern und bereits etablierte Toxizitäten zu behandeln, werden Maßnahmen wie eine kontinuierliche Überwachung des sCr, serielle Messungen der MTX-Plasmakonzentration, die Alkalisierung des Urins, Hyperhydratation und Calciumfolinat (Leucovorin)-Rescue durchgeführt. Die Anwendung dieser Standardtherapien erfolgt regelhaft während eines stationären Krankenhausaufenthalts der betroffenen Patienten. In diesem Rahmen erfolgt, über die genannten Standardtherapien hinaus, ausschließlich eine zusätzliche, fünfminütige Verabreichung von Glucarpidase. Die bestehenden</p>	<b>Kommentar</b>	[...]Es können zudem weitere Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können (siehe Abschnitt 3.2.4).“	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Kommentar</b>					
[...]Es können zudem weitere Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können (siehe Abschnitt 3.2.4).“					
		Zu bewertendes Arzneimittel:			
		Glucarpidase	31 837,60 € – 127 350,40 €		
		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022)			

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen werden demzufolge nicht durch Glucarpidase ersetzt, sondern ergänzt. Darüber hinaus sind bei einer Verabreichung von Glucarpidase gemäß Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen erforderlich, die zu einer Erhöhung der Fallpauschale führen können (22).</p> <p>Neben den genannten Therapieoptionen können bei stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen zudem mechanische Filtrations- und Dialysetechniken angewandt werden. Bei einer in den USA durchgeführten Krankenkassendatenanalyse von Krebspatienten mit MTX-Toxizität konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass sich die Mortalitätsraten bei einer Glucarpidase-Behandlung gegenüber Dialyse-Verfahren erheblich reduzierten. Des Weiteren verkürzte sich auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Diese betrug im Mittel auf der Intensivstation für mit Glucarpidase behandelte Patienten 4,0 Tage gegenüber 18,7 Tage für Patienten, die eine Dialyse erhielten. Der Krankenhausaufenthalt fiel mit durchschnittlich 14,7 Tage gegenüber 40,2 Tage ebenfalls erheblich geringer aus (26).</p> <p>Schlussfolgernd ergeben sich aus Sicht von SERB keine zusätzlichen Kosten bei einer stationären Anwendung von Glucarpidase.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Falle einer stationären Anwendung von Glucarpidase fallen aus Sicht von SERB keine weiteren Kosten aufgrund der pauschalierten Vergütung des stationären Aufenthalts an, da die entsprechenden Standardtherapien weiterhin durchgeführt werden und Glucarpidase ausschließlich ergänzend verabreicht wird. Zudem fallen auch im Rahmen des stationären Einsatzes von Glucarpidase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Z. 12 ff	<p><b>III.) MTX-Schwellenwerte bei denen eine Intervention mit Glucarpidase indiziert ist</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <p><i>„Eine Intervention mit Glucarpidase kommt infrage, wenn die Methotrexat (MTX)-Plasmaspiegel höher als 2 Standardabweichungen von der mittleren erwarteten MTX-Ausscheidungskurve sind.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>SERB möchte, gemäß der Fachinformation von Glucarpidase, darauf hinweisen, dass neben den vom G-BA angegebenen Empfehlungen, weitere Schwellenwerte der MTX-Plasmakonzentrationen berücksichtigt werden, bei denen eine Therapie mit Glucarpidase indiziert ist (22). Der Wortlaut in der Fachinformation von Glucarpidase lautet wie folgt:</p> <p>Um alle MTX-Dosen und Infusionsdauern zu berücksichtigen, die bei einem Patienten angewendet werden könnten, wird empfohlen, lokale Behandlungsprotokolle oder Richtlinien anzuwenden, sofern vorhanden, um zu bestimmen, wann Glucarpidase verabreicht werden sollte (22).</p> <p>Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase kommen infrage, wenn die MTX-Plasmaspiegel höher als</p>	<p>Diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA weist in seinem Beschluss darauf hin, dass die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen sind. 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):</p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf</a></p>

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>2 Standardabweichungen von der mittleren erwarteten MTX-Ausscheidungskurve sind. Die Anwendung von Glucarpidase sollte außerdem optimalerweise innerhalb von 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion stattfinden, da lebensbedrohliche Toxizitäten nach diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht mehr vermeidbar sind. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (22).</p> <p>Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase sind nachfolgend detailliert dargestellt (siehe Tabelle 1): Tabelle 1: Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase (22)</p> <table border="1" data-bbox="309 954 1171 1262"> <thead> <tr> <th>MTX-Dosis:</th> <th>≤ 1 g/m<sup>2</sup></th> <th>1-8 g/m<sup>2</sup></th> <th>8-12 g/m<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infusionsdauer:</td> <td>Über 36-42 Stunden</td> <td>Über 24 Stunden</td> <td>Über ≤ 6 Stunden</td> </tr> <tr> <td>Stunden nach Beginn der MTX-Infusion</td> <td colspan="3">Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)</td> </tr> <tr> <td><b>24 Stunden</b></td> <td>-</td> <td>-*</td> <td>≥ 50</td> </tr> <tr> <td><b>36 Stunden</b></td> <td>-</td> <td>≥ 30</td> <td>≥ 30</td> </tr> <tr> <td><b>42 Stunden</b></td> <td>-</td> <td>≥ 10</td> <td>≥ 10</td> </tr> <tr> <td><b>48 Stunden</b></td> <td>≥ 5</td> <td>≥ 5</td> <td>≥ 5</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Supportivtherapie beginnen, wenn ≥ 120 µM (28)</p>	MTX-Dosis:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1-8 g/m <sup>2</sup>	8-12 g/m <sup>2</sup>	Infusionsdauer:	Über 36-42 Stunden	Über 24 Stunden	Über ≤ 6 Stunden	Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)			<b>24 Stunden</b>	-	-*	≥ 50	<b>36 Stunden</b>	-	≥ 30	≥ 30	<b>42 Stunden</b>	-	≥ 10	≥ 10	<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 5	≥ 5	
MTX-Dosis:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1-8 g/m <sup>2</sup>	8-12 g/m <sup>2</sup>																											
Infusionsdauer:	Über 36-42 Stunden	Über 24 Stunden	Über ≤ 6 Stunden																											
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)																													
<b>24 Stunden</b>	-	-*	≥ 50																											
<b>36 Stunden</b>	-	≥ 30	≥ 30																											
<b>42 Stunden</b>	-	≥ 10	≥ 10																											
<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 5	≥ 5																											

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Als weitere Richtschnur für Patienten, die MTX-Kurzinfusions-Regimes erhalten, kommt eine Glucarpidase-Gabe wie folgt infrage (siehe Tabelle 2):</p> <p>Tabelle 2: Richtlinien für die Glucarpidase-Gabe für Patienten mit MTX-Kurzinfusions-Regimes (22)</p> <table border="1" data-bbox="309 762 1176 965"> <thead> <tr> <th>MTX-Dosis:</th> <th>3-3,5 g/m<sup>2</sup></th> <th>5 g/m<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stunden nach Beginn der MTX-Infusion</td> <td colspan="2">Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)</td> </tr> <tr> <td><b>24 Stunden</b></td> <td>≥ 20</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>36 Stunden</b></td> <td>-</td> <td>≥ 10</td> </tr> <tr> <td><b>48 Stunden</b></td> <td>≥ 5</td> <td>≥ 6</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>SERB bittet um eine vollständige Darstellung der gemäß Fachinformation aufgeführten Angaben und Empfehlungen zur Dosierung und Art der Anwendung von Glucarpidase.</p>	MTX-Dosis:	3-3,5 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)		<b>24 Stunden</b>	≥ 20	-	<b>36 Stunden</b>	-	≥ 10	<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 6	
MTX-Dosis:	3-3,5 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>															
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)																
<b>24 Stunden</b>	≥ 20	-															
<b>36 Stunden</b>	-	≥ 10															
<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 6															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 19 Z. 22</p> <p>S. 20 Z. 7 Z. 30</p> <p>S. 21 Z. 5 Z. 34</p>	<p><b>IV.) Patientenrelevanz der Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. „Der Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“ „Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.“</li> <li>2. „Der Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</li> <li>3. „Der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</li> <li>4. „Der Endpunkt „Veränderung der sCr-Werte“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz</li> </ol>	<p><u>zu den Endpunkten der Morbidität:</u></p> <p><i>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> (gemessen mittels HPLC<sup>10</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erfasst.</p> <p>In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> für das Erreichen</p>

<sup>10</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Endpunkte CIR der MTX-Konzentration, Veränderung der MTX-Konzentration, Rebound der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte stellen wichtige Parameter dar, anhand derer das Erreichen der Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet beurteilt werden können. Die gegenwärtige Standardversorgung bei HD-MTX-Therapien, verzögerter MTX-Elimination und MTX-Toxizität schließt die Überwachung des sCr und serielle Messungen der MTX-Plasmakonzentrationen ein (4, 5, 14). Erst bei unkritischen MTX-Plasmakonzentrationen werden Patienten im klinischen Alltag aus dem Krankenhaus entlassen.</p> <p>Im Rahmen der HD-MTX-Therapie kann es, trotz optimaler Behandlung zu einer verzögerten MTX-Elimination und MTX induzierten Toxizität kommen. Der Ausgangspunkt ist in der Regel eine MTX-induzierte Nephrotoxizität mit konsekutivem akuten Nierenversagen. Da MTX zu etwa 70 bis 90 % über die Nieren ausgeschieden wird, kommt es in Folge zu einer verzögerten MTX-Elimination und zu erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen. Die Dauer der Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-</p>	<p>einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. 1 µmol/l nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>11</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h).</p>

<sup>11</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 2006;11(6):694-703.

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konzentrationen sind die primären Faktoren, welche das Ausmaß der durch MTX verursachten Schäden zeigen (3, 5-7).</p> <p>Primäres Ziel der Behandlung von Patienten, die aufgrund einer verzögerten MTX-Elimination toxische MTX-Plasmakonzentrationen oder das Risiko einer MTX-Toxizität aufweisen, ist, die MTX-Plasmakonzentration so schnell wie möglich klinisch relevant und dauerhaft zu reduzieren und die Funktionalität der Niere so zeitnah wie möglich wiederherzustellen, um schwere bzw. lebensbedrohliche Symptome in Folge anhaltender, toxischer MTX-Konzentrationen zu vermeiden.</p> <p>Im Rahmen der gepoolten Analyse konnte für den Endpunkt „<b>CIR der MTX-Konzentration</b>“ gezeigt werden, dass bei 60 % der Patienten in der Wide-Target-Population nach der Verabreichung von Glucarpidase in allen genommenen Serum- oder Plasmaproben die MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> beträgt und somit eine CIR erreicht wurde. In Rücksprache mit der FDA wurde eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> als ein Schwellenwert definiert, bei dem das Risiko eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, als gering eingeschätzt wird (29-32). Eine anhaltende Verringerung der MTX-Konzentration auf unkritische Werte, nachgewiesen anhand der CIR, und damit einer Reduzierung der Symptomatik und eine Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden und die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes ist</p>	<p>Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt. Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.</p> <p><i>Veränderung der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte</i></p> <p>Der Endpunkt MTX-Konzentration wurde in den Studien zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Gabe von Glucarpidase mittels HPLC und lokaler Immunassays bestimmt und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zu Baseline ermittelt. Sowohl die MTX- als auch die sCr-Konzentration sind Laborparameter und nicht per se patientenrelevant. Daher werden die Endpunkte „Veränderung der MTX-Konzentration“ und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus Sicht von SERB eindeutig patientenrelevant und für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p> <p>Bei der MTX-Toxizität besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration und der Expositionsdauer. Der Schweregrad der MTX-Toxizität ist direkt proportional zur Dauer der MTX-Exposition und wird nicht allein durch die Überschreitung der kritischen Konzentrationsschwelle bestimmt (33-36). Um schwere bzw. lebensbedrohliche Folgen zu vermeiden, muss eine schnelle Reduktion der MTX-Konzentration erreicht werden. Durch den raschen Abbau von MTX durch Glucarpidase, welches durch die <b>Veränderung der MTX-Konzentration</b> im Vergleich zu Baseline gemessen werden kann, wird sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Exposition gegenüber zirkulierendem MTX deutlich verringert. Das Risiko des Patienten, eine langanhaltende Nierenschädigung oder eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, wird durch Glucarpidase somit stark reduziert. Ausgehend von einer medianen MTX-Konzentration für die Patienten der Wide-Target-Population von 12,80 µmol/l zu Baseline fiel nach der Verabreichung von Glucarpidase die MTX-Konzentration innerhalb von 15 Minuten um 98 % auf einen medianen Wert von 0,17 µmol/l (Spanne: 0,01 - 10,99 µmol/l) und blieb bis zur letzten Messung an Tag 8 unter 1,0 µmol/l. Die Reduktion der Symptomatik und die Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden ist aus Sicht von SERB eindeutig patientenrelevant und für die</p>	<p>„Veränderung der sCr-Werte“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Rebound der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien war der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ operationalisiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration nach der Glucarpidase-Gabe ein erneuter Anstieg (definiert als das 2-fache der minimalen MTX-Konzentration bzw. Anstieg der MTX-Konzentration über 1 µmol/l Post-Glucarpidase) zu verzeichnen war.</p> <p>Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist bereits indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da in diesem Endpunkt auch nur Patientinnen und Patienten erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts von ≤ 1 µmol/l diesen Wert auch halten konnten. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung zu betrachten.</p> <p>Eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen gehören zu den primären Faktoren, die das Ausmaß der systemischen Toxizität, Gewebeschäden und potenzieller Langzeitfolgen bestimmen. Grundlegendes Ziel bei der Therapie von MTX-Toxizitäten besteht darin, die MTX-Konzentration möglichst schnell zu senken und zudem auf einem tolerierbaren Spiegel zu halten. Erreichen MTX-Konzentrationen durch einen Rebound erneut ein kritisches Niveau, so erhöht sich daraus folgend die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender Symptome. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass das Ausmaß und die Häufigkeit des Rebound-Effekts unter Behandlung mit Glucarpidase gegenüber anderen Methoden deutlich reduziert ist und von keinem Patienten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Rebound der MTX-Konzentration unter Glucarpidasebehandlung berichtet wird (14, 37, 38). Das Risiko des Patienten, durch einen <b>Rebound der MTX-Konzentration</b> verursachte Komplikationen mit langanhaltenden Schädigungen zu erleiden, wird unter der Behandlung mit Glucarpidase stark reduziert, was mit der Vermeidung von Langzeitschäden und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der Endpunkt <b>Rebound der MTX-Konzentration</b> ist somit aus Sicht von SERB als patientenrelevant und für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Mehrzahl der Patienten mit verzögerter MTX-Elimination und entsprechender Nierenfunktionsstörung ist zunächst asymptomatisch. Die renale Entgiftungs- bzw. Klärleistung und somit die Funk-tionalität der Niere kann unter anderem mit Hilfe des sCr abgeschätzt werden, da Kreatinin physiologisch als Abbauprodukt des Energiestoffwechsels mit dem Harn ausgeschieden wird. Ein Anstieg des sCr um <math>\geq 0,3</math> mg/dl innerhalb von 48 Stunden bzw. um das <math>\geq 1,5</math>-fache gegenüber Baseline ist gemäß CTCAE und den Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) mit der Entstehung eines AKI assoziiert (39, 40). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der <b>sCr-Werte</b> um <math>\geq 0,3</math> mg/dl bzw. <math>\geq 0,5</math> mg/dl mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt korreliert (41, 42). So sind Patienten mit dem höchsten Schweregrad eines akuten Nierenversagens und entsprechend stark erhöhten <b>sCr-Werten</b> dem größten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kongestivem Herzversagen ausgesetzt (41).</p> <p>Bei einer Therapie mit Glucarpidase liegen die <b>sCr-Werte</b> zehn Tage nach Verabreichung im Median bei 1,31 mg/dl und reduzieren sich bis Tag 22 auf einen medianen Wert von 0,98 mg/dl. Die Reduktion der <b>sCr-Werte</b> verdeutlicht eine verbesserte Nierenfunktion innerhalb von zwei Wochen. Die Stabilisierung und Reduktion des <b>sCr-Wertes</b> geht mit einer Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Nierenfunktion einher und verdeutlicht eine Verbesserung des</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustandes des Patienten. Durch die Korrelation mit auftretendem AKI, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen ist daher aus Sicht von SERB die Stabilisierung und Reduktion des <b>sCr-Wertes</b> als patientenrelevant und für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Endpunkte CIR der MTX-Konzentration, Veränderung der MTX-Konzentration, Rebound der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte können Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Patienten zulassen. Daher stellen diese aus Sicht von SERB patientenrelevante Endpunkte dar.</p>	
S. 21 Z. 23	<p><b>V.) Unterscheidung der Endpunkte „Rebound der MTX-Konzentration“ und „CIR der MTX-Konzentration“ als eigenständige Endpunkte</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <p><i>„Der Endpunkt misst die Veränderung der MTX-Konzentration, unabhängig davon, ob die erreichte MTX-Konzentration Post-Glucarpidase patientenrelevant oder zumindest klinisch relevant war oder nicht. Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Personen, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“</i></p>	siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>abgedeckt, da hier nur Personen erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts diesen Wert auch halten konnten.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Gemäß der Definition des Endpunktes Rebound der MTX-Konzentration (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) ist nach einer Abnahme der MTX-Konzentration post-Glucarpidase diese nach einem erneuten Anstieg der MTX-Konzentration mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration <b>und um &gt; 1 µmol/l höher</b> als der niedrigste (Nadir)-Wert. Da die CIR der MTX-Konzentration definiert ist als eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum, die <b>in allen Proben post-Glucarpidase auf ≤ 1 µmol/l</b> gesunken ist schließen sich die beiden Endpunkte gegenseitig aus. SERB möchte daher anmerken, dass ein Rebound der MTX-Konzentration anhand der zugrundeliegenden Definition somit nicht durch den Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ indirekt abgedeckt wird (20).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Gemäß den Definitionen für die Endpunkte Rebound der MTX-Konzentration und CIR der MTX-Konzentration schließen sich diese Endpunkte gegenseitig aus, sodass ein Rebound der MTX-Konzentration nicht indirekt durch den primären Endpunkt CIR der MTX-Konzentration abgedeckt wird.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 24 Z. 18 ff</p> <p>S. 47 Z. 30 ff</p>	<p><b>VI.) Ergebnisse der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <p><i>„Alle Sicherheitsdaten stammen aus einarmigen Studien, in denen Glucarpidase als unmittelbare Reaktion auf eine durch hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX) induzierte Toxizität gegeben wurde. Der wahre Effekt von Glucarpidase auf die Sicherheit kann in diesem Design nicht valide abgebildet werden, da mutmaßlich ein großer Teil der erfassten UE und SUE auf die MTX-Toxizität zurückgeführt werden kann.“</i></p> <p><i>„Die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit ist schwierig, da es sich um einarmige Studien handelt und die glucarpidasebedingte Toxizität möglicherweise durch die lebensbedrohliche HD-MTX-Toxizität und die onkologischen Grunderkrankungen verdeckt wird.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Für die Nutzendimension Sicherheit wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ergänzend sowohl für die Wide-Target-Population als auch für die Narrow-Target-Population Nachberechnungen durchgeführt, um die durch eine Behandlung mit Glucarpidase bedingten Unerwünschte Ereignisse (UE) zu identifizieren (siehe Tabelle 3 (43)).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 001, 002, 003 und 006 im Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe erfasst. In der Studie 017 wurden UE bei Patientinnen und Patienten, die Glucarpidase erhielten (Studienarm A) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst. Bei ca. 61 % der Patientinnen und Patienten traten UE vom Schweregrad <math>\geq 3</math> und bei ca. 43 % der Patientinnen und Patienten traten SUE auf. Als UE von besonderem Interesse traten bei drei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I (Studien 002 und 006) und bei zwei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III (Studie 002) auf. In den Studien 001, 003 und 017 liegen keine Daten zu diesen Endpunkten zu der Target-Population vor. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der gepoolten Gesamtpopulation (Safety-Population) der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 bei 31 (6,4 %) der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I bis III) auftraten.</p>

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Bei neun von 123 Patienten (7,3 %) in der Wide-Target-Population (Safety-Population) traten unter Behandlung mit einer Einzeldosis Glucarpidase mindestens ein UE auf. Bei zwei Patienten (1,6 %) kam es zu nicht schweren UE (CTCAE <math>\leq</math> 2) und bei vier Patienten (3,3 %) zu schweren UE (CTCAE <math>\geq</math> 3). Bei drei Patienten (2,4 %) war der Schweregrad des UE unbekannt. Schwerwiegende UE traten bei zwei Patienten (1,6 %) auf. Bei keinem Patienten führte ein UE zum Tod. UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) traten bei vier Patienten (3,3 %) auf. Jeweils bei einem Patienten (0,8 %) kam es zu einem UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad <math>\leq</math> 2 bzw. einem CTCAE Grad <math>\geq</math> 3. Bei zwei Patienten (1,6 %) war der Schweregrad des UE von besonderem Interesse unbekannt. Bei keinem Patienten trat ein SUE von besonderem Interesse auf (siehe Tabelle 3). Die Daten zu den behandlungsbedingten UE der Narrow-Target-Population bestätigen die Daten der Wide-Target-Population (siehe Tabelle 3). Tabelle 3: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE für die Gepoolte Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="286 1204 1171 1364"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1204 770 1262"></th> <th colspan="2" data-bbox="770 1204 1171 1262">Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="286 1262 770 1364"></th> <th data-bbox="770 1262 978 1364">Wide-Target-Population</th> <th data-bbox="978 1262 1171 1364">Narrow-Target-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1364 770 1364"></td> <td data-bbox="770 1364 978 1364"></td> <td data-bbox="978 1364 1171 1364"></td> </tr> </tbody> </table>		Ereignis n (%)			Wide-Target-Population	Narrow-Target-Population				
	Ereignis n (%)										
	Wide-Target-Population	Narrow-Target-Population									

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<b>(Safety-Population)<sup>a,b</sup></b> <b>N = 123</b>	<b>(Safety-Population)<sup>a,b</sup></b> <b>N = 112</b>
	<b>Jegliche UE</b>	9 (7,3)	8 (7,1)
	<b>UE nach Schweregrad</b> nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) schwere UE (CTCAE ≥ 3) Schweregrad unbekannt	2 (1,6) 4 (3,3) 3 (2,4)	1 (0,9) 4 (3,6) 3 (2,7)
	<b>SUE</b>	2 (1,6)	2 (1,8)
	<b>UE, die zum Tod führen</b>	0	0
	<b>UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion)</b>	4 (3,3)	3 (2,7)
	<b>UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) nach Schweregrad</b> UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) (CTCAE ≤ 2) UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) (CTCAE ≥ 3)	1 (0,8) 1 (0,8)	0 (0,0) 1 (0,9)

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="286 529 1180 1114"> <tr> <td data-bbox="286 529 772 635">UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) mit Schweregrad unbekannt</td> <td data-bbox="772 529 978 635">2 (1,6)</td> <td data-bbox="978 529 1180 635">2 (1,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 635 772 708"><b>SUE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion)</b></td> <td data-bbox="772 635 978 708">0</td> <td data-bbox="978 635 1180 708">0</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 708 1180 1114"> <p>a: Umfasst nur Patienten mit einem nachgewiesenem Follow-up nach der Glucarpidase-Gabe</p> <p>b: Für die Studien PR001-CLN-001 und PR001-CLN-003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 wurde für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: (43)</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="286 1129 1180 1289"><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Aus Sicht von SERB ist gemäß der in Tabelle 3 gezeigten Ergebnisse, insbesondere im Kontext der behandlungsbedingten UE von einem günstigen Sicherheitsprofil von Glucarpidase auszugehen.</p>	UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) mit Schweregrad unbekannt	2 (1,6)	2 (1,8)	<b>SUE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion)</b>	0	0	<p>a: Umfasst nur Patienten mit einem nachgewiesenem Follow-up nach der Glucarpidase-Gabe</p> <p>b: Für die Studien PR001-CLN-001 und PR001-CLN-003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 wurde für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: (43)</p>				
UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) mit Schweregrad unbekannt	2 (1,6)	2 (1,8)										
<b>SUE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion)</b>	0	0										
<p>a: Umfasst nur Patienten mit einem nachgewiesenem Follow-up nach der Glucarpidase-Gabe</p> <p>b: Für die Studien PR001-CLN-001 und PR001-CLN-003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 wurde für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: (43)</p>												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47 Z. 1 ff	<p><b>VII.) Deckung des therapeutischen Bedarfs durch einzigartigen Wirkmechanismus von Glucarpidase</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <p><i>„Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass unter Therapie mit Glucarpidase in Verbindung mit Leucovorin eine CIR erreicht werden kann. Der Effekt der beiden Arzneimittel kann dabei nicht getrennt beziffert werden.“</i></p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>In der HD-MTX-Therapie ist Calciumfolinat (Leucovorin)-Rescue, unabhängig von weiteren therapeutischen Maßnahmen und auch ohne etwaige Ausprägung von verzögerter MTX-Elimination oder MTX-induzierten Toxizitäten, zwingend erforderlich. Calciumfolinat ist eine natürlich vorkommende, reduzierte Form der Folsäure. Es wirkt, als alternative Quelle für intrazelluläres Tetrahydrofolat, kompetitiv den zytostatischen Eigenschaften von MTX entgegen. Da Calciumfolinat MTX nicht in unschädliche Derivate metabolisieren kann, werden erhöhte MTX-Plasmaspiegel sowie eine daraus mögliche, resultierende MTX-Akkumulation in den Nieren und konsekutive Nierenschädigungen nicht aktiv therapiert. Glucarpidase ist ein rekombinantes bakterielles Enzym, das die</p>	<p><i>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> (gemessen mittels HPLC<sup>12</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erfasst.</p> <p>In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass</p>

<sup>12</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MTX-Plasmakonzentration zielgerichtet, rapide und nachhaltig senkt, indem es MTX in die zwei nicht-zytotoxischen Metabolite, DAMPA und Glutamat, spaltet. Bedingt durch seinen Wirkmechanismus hat Glucarpidase, im Gegensatz zu Calciumfolinat, eine direkte Auswirkung auf die Reduzierung der MTX-Plasmakonzentration, sodass eine CIR unabhängig von einer Calciumfolinat-Gabe erreicht werden kann.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse des Dossiers zeigen, dass unter Therapie mit Glucarpidase eine CIR erreicht werden kann.</p>	<p>sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. 1 µmol/l nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>13</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h).</p>

<sup>13</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 2006;11(6):694-703.

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.</p>
S. 49 Z. 14 ff	<p><b>VIII.) Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung</b></p> <p><b>Zitat der Nutzenbewertung (G-BA):</b></p> <p><i>„Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung als patientenrelevant berücksichtigten Endpunkte werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.4 der Nutzenbewertung.</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.</p> <p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p><i>Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population<sup>1)</sup> (Safety-Population<sup>2)</sup></i></p> <table border="1" data-bbox="309 635 1176 1010"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse</th> <th colspan="5">Studie</th> <th rowspan="2">Gepoolte Target-Population (N = 124)</th> </tr> <tr> <th>001 (N = 8)</th> <th>002 (N = 47)</th> <th>003 (N = 16)</th> <th>006 (N = 44)</th> <th>017 (N = 9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung, n (%)</td> <td>1 (12,5)</td> <td>6 (12,8)</td> <td>2 (12,5)</td> <td>2 (4,5)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>11 (8,9)</td> </tr> <tr> <td>UE Schweregrad ≥ 3, n (%)<sup>3)4)</sup></td> <td>7 (87,5)</td> <td>30 (63,8)</td> <td>7 (46,7)</td> <td>26 (59,1)</td> <td>5 (55,6)</td> <td>75 (61,0)</td> </tr> <tr> <td>SUE, n (%)<sup>4)</sup></td> <td>6 (75,0)</td> <td>21 (44,7)</td> <td>8 (53,3)</td> <td>17 (38,6)</td> <td>1 (11,1)</td> <td>53 (43,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Personen aus den Studien 001, 002, 003, 006 und 017, die entsprechend der Empfehlungen der Fachinformation behandelt wurden (d. h. eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).</p> <p>2) Personen, für die eine Glucarpidase-Dosierung oder der Zeitpunkt der Glucarpidase-Gabe dokumentiert ist oder die nachweislich eine Nachbeobachtung nach Verabreichung von Glucarpidase hatten.</p>	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 124)	001 (N = 8)	002 (N = 47)	003 (N = 16)	006 (N = 44)	017 (N = 9)	Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung, n (%)	1 (12,5)	6 (12,8)	2 (12,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	11 (8,9)	UE Schweregrad ≥ 3, n (%) <sup>3)4)</sup>	7 (87,5)	30 (63,8)	7 (46,7)	26 (59,1)	5 (55,6)	75 (61,0)	SUE, n (%) <sup>4)</sup>	6 (75,0)	21 (44,7)	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)	<p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 124)																													
	001 (N = 8)	002 (N = 47)	003 (N = 16)	006 (N = 44)	017 (N = 9)																														
Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung, n (%)	1 (12,5)	6 (12,8)	2 (12,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	11 (8,9)																													
UE Schweregrad ≥ 3, n (%) <sup>3)4)</sup>	7 (87,5)	30 (63,8)	7 (46,7)	26 (59,1)	5 (55,6)	75 (61,0)																													
SUE, n (%) <sup>4)</sup>	6 (75,0)	21 (44,7)	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)																													

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3) 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>4) In der Studie 003 stehen in der Safety-Population der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Personen zur Verfügung, da für eine Person, die Glucarpidase erhalten hatte, kein Nachweis eines Follow-up vorlag. Folglich stehen für die gepoolten Analysen zur Sicherheit Daten von 123 statt 124 Personen zur Verfügung.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTX: Methotrexat; (S)UE: (Schwer- es) Unerwünschtes Ereignis.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Tabelle 23 der Nutzenbewertung werden die Endpunkte zur Dimension Sicherheit angegeben (1). Neben den hier dargestellten Endpunkten möchte SERB anmerken, dass, zusätzlich zu den im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Ergebnissen zu behandlungsbedingten, unerwünschten Ereignissen (43), im Dossier</p>	

Stellungnehmer: SERB GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ebenfalls Endpunkte zur Nutzendimension Morbidität dargestellt wurden, wie CIR der MTX-Konzentration, Veränderung der MTX-Konzentration, Rebound der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte (20), die aus Sicht von SERB als patientenrelevant einzustufen sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von SERB sollen die Ergebnisse zu den behandlungsbedingten UE sowie die patientenrelevanten Endpunkte zur Nutzendimension Morbidität (CIR der MTX-Konzentration, Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline, Rebound der MTX-Konzentration sowie Veränderung der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline) in der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse in der Tabelle 23 der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Glucarpidase. Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2022. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1387. Glucarpidase (toxische MTX-Plasmakonzentrationen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G22-14. Version: 1.0. Stand: 05.07.2022.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2022.
3. Howard SC WB, Chauhan N, Daughtery C, King TR, Rush JE,, editor Pediatric clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. British Journal of Haematology; 2012.
4. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. Oncologist. 2016;21(12):1471-1482.
5. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. Br J Haematol. 2009;146(5):489-503.
6. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist. 2006;11(6):694-703.
7. Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, Gisolfi AL, Rosen G. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measures to avert toxicity. Cancer Treat Rep. 1977;61(5):779-783.
8. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Asberg A, Kanerva J, Jonsson O, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2016;64(7).
9. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, Wehner PS, Schroeder H. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(2):297-301.
10. Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, Chan A, Mathew S, Meyers PA, et al. Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. Pharmacotherapy. 2018;38(7):714-724.
11. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. J Clin Oncol. 1999;17(5):1589-1594.
12. Gristan YD, Moosavi L. Folinic Acid Treasure Island (FL): 2021. Aufgerufen am: 01.03.2022. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424816>.

13. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation - Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion [Stand 05/2021]. 2021.
14. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *The Oncologist*. 2018;23(1):52-61.
15. TEVA GmbH. Fachinformation - Calciumfolinat-GRY 100 mg/10 ml, 300 mg/30 ml, 500 mg/ml Injektionslösung [Stand 10/2020]. 2020.
16. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-2232.
17. Murashima M, Adamski J, Milone MC, Shaw L, Tsai DE, Bloom RD. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):871-874.
18. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2002;17(10):825-829.
19. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD, Jr., Jaffe N, Madden T. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(6):846-854.
20. SERB GmbH. Modul 4A - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Glucarpidase (Voraxaze®). 2022.
21. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation - Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung [Stand 01/2022]. 2022.
22. SERB SAS. Fachinformation - Glucarpidase (Voraxaze®) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 01/2022]. 2022.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.
24. Federal Drug Administration (FDA). Full Prescribing Information for Voraxaze. VORAXAZE (glucarpidase) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2012. 2019.
25. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Voraxaze. International non-proprietary name: glucarpidase. Procedure No. EMEA/H/C/005467/0000.: European Medicines Agency (EMA). 2021.
26. Demiralp B, Koenig L, Kala J, Feng C, Hamlett EG, Steele-Adjonon M, et al. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with

- glucarpidase and conventional care: a retrospective study. Clinicoecon Outcomes Res. 2019;11:129-144.
27. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Supplemental Tables for: Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. The Oncologist. 2018.
  28. SERB SAS. Produktinformation - Glucarpidase (Voraxaze®) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 0000.
  29. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-001: Study of Recombinant Carboxypeptidase G2 (CPG2) for the Management of Patients with Delayed Methothrexate (MTX) Clearance or Intrathecal MTX Overdosage. 2011.
  30. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-002: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) for the Management of Patients with Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. 2011.
  31. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-003: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (GPG2) for the Management of Patients with Methotrexate and Renal Dysfunction. 2010.
  32. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-006: Special Exception Protocol for the use of Carboxypeptidase-G2 for MTX Toxicity. 2011.
  33. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. Cancer Treat Rev. 1977;4(2):87-101.
  34. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. J Clin Invest. 1973;52(8):1804-1811.
  35. Pinedo HM, Chabner BA. Role of drug concentration, duration of exposure, and endogenous metabolites in determining methotrexate cytotoxicity. Cancer Treat Rep. 1977;61(4):709-715.
  36. Goldie JH, Price LA, Harrap KR. Methotrexate toxicity: correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern. Eur J Cancer. 1972;8(4):409-414.
  37. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. Pharmacotherapy. 2014;34(5):427-439.
  38. Protherics Inc. Response to Day 120 List of Questions (CLINICAL ASPECTS - OTHER CONCERNS), Question 128 Clinical Efficacy. 0000.
  39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.

40. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Quick Reference 5x7. 2017.
41. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58-66.
42. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-3370.
43. BTG International Inc. Statistische Nachberechnungen für behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse zur gepoolten Analyse. 2022.

## 5.2 Stellungnahme des BPI

Datum	04. August 2022
Stellungnahme zu	Glucarpidase/Voraxaze®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Sofern Patienten im Rahmen einer onkologischer Erkrankungen eine hochdosierte Methotrexat (HD-MTX)-Chemotherapie erhalten, bestehen trotz engmaschiger Überwachung und Prävention Risiken für lebensbedrohliche MTX-Vergiftungen auch und insb. bei dem häufig multimorbiden Patientenkollektiv. Die aktuelle Standardversorgung bei HD-MTX-Therapien hat einen eher präventiven Charakter. Insbesondere für Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination fehlen Therapieoptionen zur schnellen und effizienten Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen. Glucarpidase senkt die MTX-Plasmakonzentration zielgerichtet, schnell und effizient. Es deckt im Rahmen der Notfallmedikation durch sein Wirkprinzip und die Form der Anwendung einen therapeutischen Bedarf.</p>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.</p> <p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>
<p><u>Bei der Beurteilung der Studienbasis stärker Behandlungssituation berücksichtigen</u></p> <p>Sofern seitens des IQWiG die vorliegende Studienbasis kritisiert wird, ist neben der Notfallsituation auch die Heterogenität der Patientenpopulation zu berücksichtigen. So sind die Patienten bspw. von unterschiedlichen Krebsarten betroffen, so dass unterschiedliche HD-MTX-Protokolle zum Einsatz kommen. Dies erschwert es, Kriterien aufzustellen, die allen Behandlungsprotokollen Rechnung tragen, und konsistente MTX-Schwellenwerte festzulegen.</p>	<p>Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anzahl der Patienten</u></p> <p>Das IQWiG zweifelt die vom pU vorgenommen Kalkulation der Patienten in der Zielpopulation u. a. deswegen an, weil eine deutlich höhere Anzahl von 234 Kliniken als die im Dossier als Berechnungsgrundlage angegebenen 100 Kliniken einen NUB-Antrag für das Jahr 2021 eingereicht habe. Dem Dossier des pU ist zu entnehmen, dass dieser die 100 Kliniken als Berechnungsgrundlage angegeben hat, da in diesen Kliniken Patienten eine HD-MTX-Therapie erhalten, während in den verbleibenden 134 Kliniken eine Anwendung von HD-MTX-Protokollen nicht erfolgt. Es ist ein bekanntes Phänomen, dass Kliniken breit gestreut NUB-Anträge stellen. Aus dem NUB-Antrag einer Klinik automatisch einen tatsächlichen Einsatz der Intervention abzuleiten, geht fehl und verkennt die Dynamik des NUB-Verfahrens.</p>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme PD Dr. Schwartz

Datum	<< 28.Juli 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Glucarpidase/Voraxaze >>
Stellungnahme von	<< <i>PD Dr. Stefan Schwartz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin</i> >>

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, Nr. 1387 S. 4f	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV- Zielpopulation</b></p> <p>Anmerkung: Die Schätzung der Zahl der zu erwartenden Behandlungen mit Glucarpidase durch den pharmazeutischen Unternehmer basiert auf dem NUB Antrag 2021/2022 für Glucarpidase der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Tabelle 1, Seiten 4-5; IQWiG-Berichte – Nr. 1387 vom 5.7.2022). Aus einer hieraus angenommenen Zahl von 100 Kliniken, die Patienten behandeln, für die eine Notfallbehandlung mit Glucarpidase in Frage kommt, und einer geschätzten Zahl von 1-5 Patienten pro Zentrum und Jahr sowie unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,35% wird eine Zahl von Behandlungen mit Glucarpidase von 300/Jahr (100-500) berechnet.</p> <p>Diese Fallzahlschätzung erscheint zu optimistisch. In die von mir durchgeführte multizentrische Studie (1) konnten 43 Patienten im Zeitraum Januar 2000 bis April 2004 rekrutiert werden, entsprechend 0,7 Pat./Monat. Diese Studie wurde über das Netzwerk der GMALL-Studiengruppe, die von der Universitätsklinik in Frankfurt geleitet wird und in der mehr als 100 Kliniken bundesweit aktiv sind, bekannt gemacht und regelmäßig kommuniziert und es ist daher nicht anzunehmen, dass einer</p>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wesentlichen Zahl an für diese Studie geeigneter Patienten aus Unkenntnis eine Teilnahme nicht angeboten wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Überprüfung und Anpassung der Fallzahlschätzung anhand vorhandener Studiendaten.</p>	
Nutzen bewertung GBA, S.46f	<p><b>4.4 Morbidität</b></p> <p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des GBA vom 15.7.2022 wird angemerkt, dass bei einem Großteil der Personen zu denen pharmakologische Daten vorliegen, die mittels HPLC erhoben wurden, der jeweilige Effekt von Glucarpidase und Leucovorin auf den Endpunkt einer CIR (klinisch relevante Reduktion) von Methotrexat (MTX) nicht getrennt beziffert werden kann. Leucovorin hat keinerlei Effekt auf die Blutkonzentration von MTX, sondern ersetzt intrazellulär fehlende Metabolite der Purinbiosynthese deren intrazelluläre Konzentrationen durch die Wirkung von MTX reduziert wurden (2). Somit ist das Auftreten bzw. das Ausmaß einer CIR ausschließlich durch die Wirkung von Glucarpidase bedingt.</p>	<p><i>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> (gemessen mittels HPLC<sup>14</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erfasst.</p>

<sup>14</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung des Auftretens einer CIR alleinig auf die pharmakologische Wirkung von Glucarpidase.</p>	<p>In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von &gt; 1 µmol/l aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von ≤ 1 µmol/l für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. 1 µmol/l nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>15</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im</p>

<sup>15</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h).</p> <p>Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.</p>
S.18, Tab. 9	<p><b>2.3. Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des GBA vom 15.7.2022 wird in Tabelle 9 (Seite 18) der Endpunkt des Erreichens einer CIR sowie Veränderungen bzw. ein Rebound der MTX-Konzentration nur ergänzend bzw. nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein</p>	<p><i>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> (gemessen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapeutisches Drugmonitoring sowie, unabhängig vom Einsatz von Glucarpidase, die Gabe von Leucovorin sind bei Therapien mit Hochdosis-MTX (HDMTX) zwingend erforderlich, wobei sich die Dosierung von Leucovorin nach den individuellen MTX Blutspiegeln richtet. Bei Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung kommen daher kumulativ höhere Dosen Leucovorin zum Einsatz. Es gibt aussagekräftige Daten der skandinavischen Studiengruppe NOPHO zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie die belegen, dass höhere Leucovorindosen mit einer signifikant höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert sind (3). Es kann daher erwartet werden, dass ein rasches Absinken des MTX-Blutspiegels zu einer geringeren kumulativen Dosis von Leucovorin führt mit positiven Effekt auf das Ansprechen der malignen Grunderkrankung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der CIR sowie der Veränderungen bzw. eines Rebound der MTX-Konzentration bei der Nutzenbewertung.</p>	<p>mittels HPLC<sup>16</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erfasst.</p> <p>In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. <math>1 \mu\text{mol/l}</math> nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>17</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko</p>

<sup>16</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

<sup>17</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h).</p> <p>Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.</p> <p><i>Rebound der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien war der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ operationalisiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration nach der Glucarpidase-Gabe ein erneuter Anstieg (definiert als das 2-fache der minimalen MTX-Konzentration bzw. Anstieg der MTX-Konzentration über 1 µmol/l Post-Glucarpidase) zu verzeichnen war.</p> <p>Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist bereits indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da in diesem Endpunkt auch nur Patientinnen und Patienten erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts von <math>\leq 1</math> µmol/l diesen Wert auch halten konnten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Stefan Schwartz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## **Literaturverzeichnis**

1. Schwartz S, et al. *Oncologist*, 2007; 12: 1299-1308
2. Treon SP & Chabner BA. *Clin Chemistry*, 1996; 42: 1322-1329.
3. Skärby TVCh, et al. *Leukemia*, 2006; 20: 1955-1962

#### 5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Glucarpidase (Voraxaze)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Glucarpidase (Voraxaze) von SERB GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Glucarpidase ist zugelassen zur Verringerung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat oder wenn das Risiko einer Methotrexat-Toxizität besteht. In der Gesamtschau stellt die G-BA-Geschäftsstelle die Ergebnisse auf Basis von fünf zulassungsrelevanten Studien, für die sie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht, lediglich deskriptiv dar. In der Nutzenbewertung werden nur die Endpunkte Todesfälle und unerwünschte Ereignisse berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und verzichtet dabei auf Angaben zur Wahrscheinlichkeit.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. klinisch bedeutsame Reduktion der MTX-Konzentration) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.</p> <p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Glucarpidase (Voraxaze®) (2022-04-15-D-806)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Glucarpidase zur Behandlung von toxischen Methotrexat-Plasmakonzentrationen als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen als Low-Dose-Therapie zur Behandlung von diversen Autoimmunerkrankungen zugelassen <b>[1] [2] [3] [4] [5]</b>,</li><li>• Methotrexat (Methotrexat medac), in der Darreichungsform Injektionslösung als High-Dose-Therapie zur Behandlung von diversen Krebserkrankungen zugelassen <b>[6] [7] [8]</b>,</li><li>• Calciumfolinat (RescuvoLin<sup>®</sup>), um die Toxizität und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie oder Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken <b>[9]</b>,</li><li>• Natriumfolinat (Oncofolic<sup>®</sup>), um im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung bei Erwachsenen und Kindern die Giftigkeit und Wirksamkeit von Folsäureantagonisten wie Methotrexat zu verringern sowie im Falle einer Überdosierung deren Wirkung entgegenzuwirken <b>[10]</b>.</li></ul> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers SERB GmbH bzw. SERB SAS</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>[11] [12] [13] [14]</b>, in der entsprechenden G-BA Nutzenbewertung <b>[15]</b> und in der entsprechenden IQWiG-Bewertung <b>[16]</b> angeführt.</p>	
<p>2) Medac bittet nach der Lektüre der zur Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen <b>[11] [12] [13] [14]</b> als auch nach den Nutzenbewertung selbst <b>[15] [16]</b> um eine klärende Erläuterung, inwieweit die Behandlung mit Glucarpidase bei toxischen MTX-Plasmakonzentrationen eine Add-on-Therapie oder eine Behandlungsalternative zum Folinat-Rescue darstellt.</p> <p>Sofern es sich um eine Add-on-Therapie handeln soll, bittet Medac um eine klärende Erläuterung, in welcher Reihenfolge die Therapie erfolgen soll. Medac interpretiert die Fachinformation von Glucarpidase dahingehend, dass betroffene Patienten zuerst Glucarpidase und anschließend Folinsäure erhalten sollen: „...daher wird Folinsäure weiter frühestens 2 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe benötigt ...“ <b>[17]</b>.</p> <p>Allerdings interpretiert Medac die amerikanische Empfehlung zum Einsatz von Glucarpidase <b>[18]</b> dahingehend, dass im Regelfall erst Folinsäure und im Anschluss Glucarpidase verabreicht werden solle: „Leucovorin should be dosed according to the standard guidelines [...] until glucarpidase can be given.“ Es sei denn, die Patienten erlitten eine Nierentoxizität des Grades 3+ gemäß der Terminologie des National Cancer Institute.</p>	<p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde 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):</p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf</a></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>HDMTX with LV<sup>†</sup> rescue with adequate supportive care*</b></p> <p>Prior MTX-induced renal toxicity grade 3+ or GFR &lt; 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup></p> <p>YES: Consult experienced medical center with glucarpidase on site</p> <p>NO: Administer MTX</p> <p>MTX dose: ≤ 1 g/m<sup>2</sup> over 36-42 hours</p> <p>MTX dose: 1-8 g/m<sup>2</sup> over 24 hours</p> <p>MTX dose: 8-12 g/m<sup>2</sup> over ≤ 6 hours</p> <p>24 hours<sup>††</sup> [MTX]<sup>#</sup> &gt; 120 μM or Cr &gt; 1.5x baseline</p> <p>24 hours [MTX] &gt; 50 μM</p> <p>Start LV<sup>†</sup> per MTX-LV nomogram</p> <p>Continue routine monitoring</p> <p>At 36 hours, obtain [MTX] and Cr<sup>^</sup>. Check supportive care*</p> <p>36 hours [MTX] &gt; 30 μM</p> <p>Start or continue LV per MTX-LV nomogram</p> <p>42 hours [MTX] &gt; 10 μM</p> <p>Start or continue LV per MTX-LV nomogram</p> <p>48 hours [MTX] &gt; 5 μM</p> <p>Continue LV per MTX-LV nomogram</p> <p>Glucarpidase strongly recommended in the context of a rising creatinine</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In ähnlicher Weise steht im durch den pharmazeutischen Unternehmer bereits angeführten DGHO-unterstützten NUB-Antrag <b>[21]</b>: „Laut Leitlinie vieler Zentren wird es [medac: gemeint ist Glucarpidase] erst eingesetzt, wenn der MTX-Spiegel 36 Stunden nach Gabe trotz intensivierten Leukovorin-Rescues noch über einem definierten Wert, oft &gt;75 µMol/l, liegt.“</p>	
<p>3) Medac hält die Interpretation des pharmazeutischen Unternehmers, dass Glucarpidase in der Leitlinie zur Behandlung von Osteosarkomen bei MTX-Ausscheidungsstörung „empfohlen“ sei <b>[13]</b>, für überinterpretiert. Als vielfach erfolgreich empfohlen ist die Anpassung der Hydratation und spiegelgesteuerte Erhöhung der Leukovorindosierung, „zudem kann das Enzym Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) eingesetzt werden“ <b>[19]</b>.</p>	<p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde 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): <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf</a></p>
<p>4) Auch erscheint Medac die Angabe der infrage kommenden Behandlungszentren u.a. mit der Argumentation des IQWiG für unterschätzt <b>[13] [16]</b>, entgegen der Wertung des IQWiG jedoch die Anzahl der potenziellen GKV-Zielpopulation eher für überschätzt <b>[13] [16]</b>. Medac erlaubt sich darauf hinzuweisen, dass gemäß der NUB-Informationen nach §6(2) KHEntg die Anzahl der anfragenden Krankenhäuser für dieses Jahr 246 und nicht 231 betragen hat <b>[16] [20]</b>.</p>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac, Wedel November 2021
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung, Wedel Januar 2022
- [8] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung, Wedel November 2021
- [9] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation RescuvoLin® 5 mg/ml Injektionslösung, Wedel November 2016
- [10] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation OncofoliC® 50 mg/ml, Injektions-/Infusionslösung, Wedel November 2020
- [11] SERB GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Glucarpidase (Voraxaze®). Modul 1, o.O. 2022
- [12] SERB GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Glucarpidase (Voraxaze®). Modul 2, o.O. 2022
- [13] SERB GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Glucarpidase (Voraxaze®). Modul 3A, o.O. 2022
- [14] SERB GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Glucarpidase (Voraxaze®). Modul 4A, o.O. 2022
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Glucarpidase, Berlin 2022
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Glucarpidase (toxische MTX-Plasmakonzentrationen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung, Köln 2022 (= IQWiG-Berichte Nr. 1387)
- [17] Europäische Arzneimittel-Agentur, Voraxaze. Anhang 1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, o.O. 2022  
URL (Stand: 5.8.2022):  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze-0>
- [18] Ramsey LB et al., Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist. 2018;23:52-61

- [19] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Osteosarkome (Version 4.0). 2021  
URL (Stand: 5.8.2022): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-005l\\_S1\\_Osteosarkome\\_2021-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-005l_S1_Osteosarkome_2021-11.pdf)
- [20] InEK, Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, o.O. 2022
- [21] DGHO (vorformuliert), NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase, o.O. 2021

## 5.6 Stellungnahme der DGHO und GPOH

Datum	5. August 2022
Stellungnahme zu	Glucarpidase
Stellungnahme von	<i>DGHO, GPOH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das erste Verfahren zu Glucarpidase (Voraxaze) und zu einem Notfall-Arzneimittel zur Verhinderung schwerwiegender Toxizitäten von Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX). Glucarpidase (Voraxaze) wird angewendet zur Verhinderung schwerwiegender MTX-induzierter Toxizitäten bei Kindern und Erwachsenen. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und G-BA</i></b></p> <table border="1" data-bbox="163 882 1140 1275"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	nicht quantifizierbar	Hinweis	-	-	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	nicht quantifizierbar	Hinweis	-	-														

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glucarpidase kann in Chemotherapieprotokollen, die hochdosiertes Methotrexat (MTX) beinhalten, zum Einsatz kommen. Es wird als „Ultima Ratio“ bei Patientinnen und Patienten (Pat.) eingesetzt, die 36-48 Stunden nach Beginn der Hochdosis-MTX-Therapie trotz intensiver supportiver Maßnahmen erhöhte Serumspiegel aufweisen. Ziel ist die Verhinderung kritischer, häufig dauerhafter, und auch tödlicher Nebenwirkungen nach hochdosiertem MTX bei unzureichender Elimination.</li><li>• Glucarpidase ist Bestandteil der Chemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat (MTX). Es wird als „Ultima Ratio“ bei Pat. eingesetzt, die 36-48 Stunden nach MTX-Therapie trotz intensiver supportiver Maßnahmen erhöhte Serumspiegel aufweisen. Ziel ist die Verhinderung kritischer, auch tödlicher Nebenwirkungen von hochdosiertem MTX.</li><li>• Glucarpidase wird seit &gt;15 Jahren in Deutschland in dieser Indikation eingesetzt.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Glucarpidase sind 5 offene, nicht-randomisierte Studien, die zwischen 1993 und 2009 durchgeführt wurden.</li><li>• Glucarpidase führte bei 60% der evaluierbaren Pat. zur Senkung der MTX-Konzentration.</li></ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die aufgeführten, schweren unerwünschten Ereignisse sind vor allem der MTX-Toxizität zuzuordnen.</li><li>• Daten einer formalen Dosisfindung liegen nicht vor.</li></ul> <p>Glucarpidase ist ein wirksames Notfallmedikament für Pat., bei denen nach Therapie mit hochdosiertem MTX eine verzögerte Ausscheidung nachgewiesen wurde. Die Quantifizierung eines Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Methotrexat (MTX) ist ein Antimetabolit. Hochdosiert wird es in der Onkologie vor allem zur Therapie von Pat. mit akuter lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphomen und Osteosarkomen eingesetzt, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. „Hochdosiert“ wird in der Regel als &gt; 500 -1.000 mg/m<sup>2</sup> definiert. Es wird in diesen Konzentrationen über 4 oder 24h infundiert. Bei den meisten Pat., die mit Hochdosis-MTX behandelt werden, sinken die MTX-Konzentrationen nach Ende der Infusion rasch ab. Dies wird durch intensive Flüssigkeitsgabe und Behandlung mit Leukovorin sowie weitere supportive Maßnahmen unterstützt; jedoch kann bei einem Teil der Patienten die MTX-Ausscheidung verzögert sein. Diese verlängerte Präsenz hoher MTX-Spiegel kann die ohnehin relevante Toxizität von MTX verstärken.</p> <p>Ein therapeutisches Drugmonitoring ist bei einer Therapie mit Hochdosis-MTX obligat, wobei die MTX Blutkonzentration die Dosierung der lebenswichtigen und</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>immer notwendigen Gabe von Folinat (=Leucovorin) steuert und eine nicht zeitgerecht absinkende MTX-Blutkonzentration Hinweis auf eine erhöhte Toxizität ist. Anzumerken ist, dass Folinat keinerlei Effekt auf die Blutkonzentration von MTX hat, sondern es ersetzt intrazellulär fehlende Metabolite der Purinbiosynthese deren intrazelluläre Konzentrationen durch die Wirkung von MTX reduziert wurden [1].</p> <p>Kurzfristige Nebenwirkungen von Methotrexat betreffen vor allem das hämatopoetische System und die Schleimhäute. In der Folge von Schleimhautschädigungen (Mukositis) kann es auch zu schweren Infektionen kommen. Außerdem kann eine parenterale Ernährung und Opiatgabe zur Schmerzkontrolle notwendig werden. Die Lebensqualität der Patienten ist massiv beeinträchtigt. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen können sich u. a. auch hepatisch, renal, pulmonal und im ZNS manifestieren [2-4].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Standard bei der Applikation von hochdosiertem Methotrexat ist die zeitlich begrenzte Exposition. Diese wird gesteuert durch die antagonisierende Gabe von Folinat im zeitlichen Abstand zur Gabe von Methotrexat, gesteuert durch die MTX-Spiegel. Der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen von Methotrexat korreliert eng mit der Höhe des Serumspiegels und der Dauer der Exposition. Häufigste Ursache für erhöhte Toxizität ist eine verzögerte, renale Elimination aufgrund einer Einschränkung der Nierenfunktion. Hohe MTX-Konzentrationen können, v.a. bei mangelnder Alkalisierung des Urins die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenfunktionseinschränkung bis hin zum akuten Nierenversagen weiter verschlechtern. Die damit persistierenden, hohen MTX-Konzentrationen können weitere schwerste Nebenwirkungen zur Folge haben. Dazu zählt z.B. die irreversible Störung der Knochenmarkfunktion und die Einschränkung der epithelialen Proliferation des Gastrointestinaltrakts, beide Nebenwirkungen sind mit einer hohen Letalität verbunden.</p> <p>In frühen Studien zum Einsatz von hochdosiertem Methotrexat trat eine schwere Toxizität bei etwa 10% der Pat. mit einer Mortalität von bis zu 6% auf [5]. Die Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse wurde durch die Implementierung supportiver Maßnahmen gesenkt. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Alkalisierung des Urins</li><li>- Hydrierung mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion</li><li>- Monitoring der Serumkonzentration von Methotrexat</li><li>- Anpassung der Folinat-Rescue-Gabe</li><li>- Anpassung der Begleitmedikation</li><li>- Selektion der Pat. , die überhaupt HD-MTX erhalten sollen, (gilt für Erwachsene mit NHL).</li></ul> <p>Durch diese Maßnahmen wurde die Rate schwerer Nebenwirkungen gesenkt, konnte aber nicht vollständig vermieden werden. Der Nachweis toxischer Methotrexat-Konzentrationen ist ein medizinischer Notfall. Standardmaßnahmen umfassen die verstärkte Gabe von Folinat und eine individuell adaptierte</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hydrierung. Extrakorporale Filtrationsverfahren werden vereinzelt eingesetzt, sind aber auf Grund der Invasivität und der geringen Effektivität umstritten.</p> <p>Das Enzym Glucarpidase (Carboxypeptidase G2, CPDG2) hydrolysiert sowohl bei natürlich vorkommenden Folsäurederivaten als auch bei Folsäureanaloga wie MTX den carboxyterminalen Glutamatrest. Glucarpidase wurde ursprünglich aus Pseudomonas-Bakterien isoliert, und wird jetzt gentechnologisch in E. coli exprimiert und synthetisiert. Methotrexat wird durch Glucarpidase in die inaktiven, nicht-toxischen Metabolite Glutamat und DAMPA gespalten. Die Elimination von DAMPA und OH-DAMPA erfolgt über die Leber. Dadurch induziert Glucarpidase einen raschen Abfall der MTX-Serumkonzentration [6].</p> <p>Der Einsatz von Glucarpidase wird bei Überschreiten definierter MTX-Serumkonzentrationen in Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften [7] sowie in den Protokollen der Studiengruppen (z.B. GMALL, EURAMOS, GLA) empfohlen, in denen eine HD-MTX-Therapie angewendet wird. Dort wird der Einsatz von Glucarpidase im Rahmen des Notfallmanagements vorgesehen.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Studiendaten zu Glucarpidase bei Pat. nach Therapie mit hochdosiertem Methotrexat</i></b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Klinisch relevante Reduktion der MTX-Serumkonzentration <sup>2</sup>	Todesfälle <sup>3</sup>	
PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006, PR001-CLN-017	verzögerte Ausscheidung von Methotrexat	-	Glucarpidase	12 7	60	8,9	
<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> klinisch relevante Reduktion (Clinical Important Reduction, CIR) der MTX-Konzentration nach Definition der Zulassungsstudien, bezogen auf 55 Pat., in %; <sup>3</sup> bezogen auf die Gesamtpopulation; <sup>4</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;</b>							

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glucarpidase hat eine lange, wechselvolle Geschichte. Bereits 1993 wurde es vom National Cancer Institute (NCI) auf der Basis eines Compassionate Use Programms zur Verfügung gestellt. Im Juli 2005 hatte der pharmazeutische Unternehmer Protherics einen Zulassungsantrag für die EU gestellt, dann im Mai 2007 aus verfahrenstechnischen Gründen zurückgezogen. Die FDA hat Glucarpidase (Voraxaze®) im Jahr 2012 zugelassen.</p> <p>Ergänzend liegen auch Daten von weiteren, IIT-Studien vor, z. B.</p> <p>Im Januar 2022 erhielt Glucarpidase die Zulassung in der EU.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Glucarpidase</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Fortsetzung der o. b. Maßnahmen zur Senkung des MTX-Spiegels. Eine Elimination von MTX mittels Dialyseverfahren ist wenig effektiv und invasiv. Nach Beendigung der Dialyse kommt es regelhaft zu einem Wiederanstieg der MTX Serumkonzentration [8].</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten mehrerer offener, nicht-randomisierter Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PR001-CLN-001, in Deutschland durchgeführt</li> <li>- PR001-CLN-002</li> <li>- PR001-CLN-003</li> </ul>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PR001-CLN-006</li> <li>- PR001-CLN-017.</li> </ul> <p>Die Studien wurden zwischen 1993 und 2008 initiiert, die letzte Studie (CLN-017) wurde im Juli 2009 beendet.</p> <p>Primäre Endpunkte von CLN-001 waren Überleben und Häufigkeit der vollständigen Genesung von Pat. , die mit Glucarpidase behandelt wurden, Häufigkeit einer MTX-bedingten Toxizität und Häufigkeit von Glucarpidase-bedingten Nebenwirkungen. Primärer Endpunkt der weiteren Studien war die klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert.</p>	<p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>11 von 124 Pat. der Safety Population verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Therapie mit Glucarpidase.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben (Safety-Population). In den Studien traten bis einschließlich 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung 11 Todesfälle auf (ca. 9 % der Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die darüberhinausgehende Erfassung der Todesfälle nach Tag 30 liegt in den Studienunterlagen keine ausreichende Operationalisierung vor und es bleibt unklar, ob und über welchen Zeitraum die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nachbeobachtet wurden.
	<p><b>4. 3. 2 Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. MTX-Konzentration</b></p> <p>Als Surrogatparameter für die Morbidität wurde als Endpunkt die „Clinical Important Reduction“ der MTX-Konzentration bestimmt. Der Endpunkt galt als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration in Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> in der HPLC-Messung erreicht wurde und alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> lagen. Da die Voraussetzungen für die Messungen dieses Endpunktes nicht überall zur Verfügung standen, konnte der</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Morbiditätsendpunkte wurden ausschließlich in den Studien 001, 002, 003 und 006 erhoben.</p> <p><i>Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> (gemessen mittels HPLC<sup>18</sup>) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration <math>&gt; 1 \mu\text{mol/l}</math> (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration <math>\leq 1 \mu\text{mol/l}</math> erfasst.</p>

<sup>18</sup> HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt nur bei 55 Pat. bestimmt werden. 33 der 55 Pat. (60%) erreichten die Zielwerte.</p> <p>Da die Dosierung von Folinat anhand der MTX-Konzentration erfolgt, kann bei Einsatz von Glucarpidase eine kumulativ niedrigere Dosis von Folinat erwartet werden. Es gibt aussagekräftige Daten der skandinavischen Studiengruppe NOPHO zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie die belegen, dass höhere Leucovorindosen mit einer signifikant höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert sind [9]. Es kann daher erwartet werden, dass ein rasches Absenken des MTX-Blutspiegels zu einer geringeren kumulativen Dosis von Leucovorin führt mit positive, Effekt auf das Ansprechen der malignen Grunderkrankung.</p> <p>Eine neuere, in die Nutzenbewertung des GBA noch nicht eingegangene, inzwischen publizierte Phase I-Studie (NCT03684980) untersuchte den primärprophylaktischen Einsatz von Glucarpeptidase bei acht wiederholt mit HD-MTX behandelten erwachsenen Pat. mit</p>	<p>In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von &gt; 1 µmol/l aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von ≤ 1 µmol/l für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. 1 µmol/l nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX<sup>19</sup>) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen</p>

<sup>19</sup> Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZNS-Lymphom in insgesamt 55 Therapiezyklen. Hier konnte bei guter Verträglichkeit eine &gt; 95%-Dosisreduktion in 97% mit 2000 U Glucarpidase, und in 75% mit 1000 U Glucarpidase erreicht werden. Diese Studie zeigte eine gute Sicherheit und Verträglichkeit [10].</p>	<p>Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h). Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.</p> <p><i>Veränderung der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte</i></p> <p>Der Endpunkt MTX-Konzentration wurde in den Studien zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Gabe von Glucarpidase mittels HPLC und lokaler Immunassays bestimmt und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zu Baseline ermittelt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sowohl die MTX- als auch die sCr-Konzentration sind Laborparameter und nicht per se patientenrelevant. Daher werden die Endpunkte „Veränderung der MTX-Konzentration“ und „Veränderung der sCr-Werte“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Rebound der MTX-Konzentration</i></p> <p>In den Studien war der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ operationalisiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration nach der Glucarpidase-Gabe ein erneuter Anstieg (definiert als das 2-fache der minimalen MTX-Konzentration bzw. Anstieg der MTX-Konzentration über 1 µmol/l Post-Glucarpidase) zu verzeichnen war. Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist bereits indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da in diesem Endpunkt auch nur Patientinnen und Patienten erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts von <math>\leq 1</math> µmol/l diesen Wert auch halten konnten. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur patientenberichteten Symptomatik zur Lebensqualität wurden nicht berichtet.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studien nicht erhoben.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 43,1%. Als häufigste schwere Nebenwirkungen wurden Stomatitis (24,4%), Erkrankungen von Blut- und Lymphsystem (24,4%), Erkrankungen der Niere (19,5%), Neurotoxizität (14,6%), Erkrankungen der Atemwege (12,2%) und Infektionen (13,0%) im Dossier aufgeführt.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 001, 002, 003 und 006 im Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe erfasst. In der Studie 017 wurden UE bei Patientinnen und Patienten, die Glucarpidase erhielten (Studienarm A) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst.</p> <p>Bei ca. 61 % der Patientinnen und Patienten traten UE vom Schweregrad <math>\geq 3</math> und bei ca. 43 % der Patientinnen und Patienten traten SUE auf. Als UE von besonderem Interesse traten bei drei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I (Studien 002 und 006) und bei zwei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III (Studie 002) auf. In den Studien 001, 003 und 017 liegen keine Daten zu diesen Endpunkten zu der Target-Population vor. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der gepoolten Gesamtpopulation (Safety-Population) der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studien 001, 002, 003, 006 und 017 bei 31 (6,4 %) der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I bis III) auftraten.
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Als patientenrelevante Endpunkte werden nur Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Therapie sowie unerwünschte Ereignisse bewertet.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Methotrexat ist ein wesentlicher und unverzichtbarer Bestandteil von vielen Therapieregimen. Hochdosiert wird es vor allem in der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie, des Osteosarkoms und von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Die mit hochdosiertem MTX assoziierte Toxizität kann durch intensive supportive Maßnahmen beim Großteil der Pat. gut beherrscht werden. Kritisch ist eine kleine Gruppe von Pat. mit verzögerter MTX-Ausscheidung. Hier besteht das Risiko</p>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer kritischen, auch tödlichen MTX-Toxizität. Glucarpidase senkt den MTX-Spiegel bei diesen Pat. effektiv und in kurzer Zeit. Bei der Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Erforderlich wäre vor 20 Jahren die Durchführung randomisierter Studien gewesen. Das ist jetzt nicht mehr nachholbar, eine Randomisierung gegenüber einem Kontrollarm ethisch nicht vertretbar.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Messung der MTX-Spiegel ist bei einer Hochdosis-MTX Therapie obligat und die individuellen MTX-Spiegel sind akzeptierter Surrogatparameter. Erforderlich wären Studien mit klinischen Parametern der MTX-assoziierten Toxizität als primäre Endpunkte gewesen. Allerdings entspricht der MTX-Spiegel dem klinischen</p>	<p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgehen, weil dieser Laborparameter die medizinisch kritische Ausscheidung von MTX präzise erfasst.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Glucarpidase ist hoch wirksam in der Senkung des MTX-Spiegels. Kritisch ist die rechtzeitige Gabe (zwischen 36 und 60 h nach Beginn MTX-Therapie), d. h. vor dem Eintreten kritischer und möglicherweise irreversibler Organschäden. Weitere Daten zur Wirksamkeit wurden auch in Investigator-initiated-Trials (IIT) generiert, z. B aktuell bei ZNS-Lymphomen. Sie zeigen Wirksamkeit der Glucarpidase, ohne die Effektivität der MTX-Therapie zu beeinträchtigen [10].</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Daten einer formalen Dosisfindung liegen nicht vor. Einzelbeobachtungen suggerieren, dass auch eine Dosierung von 25 U/kg statt der empfohlenen 50 U/kg effektiv ist [7]. In einer kürzlich publizierten Phase-I-Studie zu ZNS-Lymphomen erwachsener Pat.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte bei guter Verträglichkeit eine &gt; 95%-Dosisreduktion in 97% mit einer Gesamtdosis von 2000 U Glucarpidase, und in 75% mit 1000 U Glucarpidase erreicht werden [11].</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Mangels einer randomisierten Studie sind die Nebenwirkungen nicht quantifizierbar. Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist MTX-bedingt. Spezifisch ist eine Hypersensitivitätsreaktion auf das Enzym.</p> <p><u>Medizinischer Bedarf</u></p> <p>Im Jahr 2021 haben 234 Zentren in Deutschland einen NUB-Antrag für Glucarpidase gestellt [12].</p> <p>Der Bedarf kann anhand einer bundesweiten Studie abgeschätzt werden. In diese multizentrische Studie [5] konnten 43 Pat. im Zeitraum Januar 2000 bis April 2004 rekrutiert werden, entsprechend 0,7 Pat./Monat. Diese Studie wurde über das Netzwerk der GMALL-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studiengruppe, die von der Universitätsklinik in Frankfurt geleitet wird und in der mehr als 100 Kliniken bundesweit aktiv sind, bekannt gemacht und regelmäßig kommuniziert. Es ist daher nicht anzunehmen, dass einer wesentlichen Zahl an für diese Studie geeigneter Pat. aus Unkenntnis eine Teilnahme nicht angeboten wurde.	

## Literaturverzeichnis

1. Treon SP, Chabner BA: Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. Clin Chem 42:1322-1329, 1996. PMID: 8697606
2. Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA: Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. Arch Intern Med 138: 1146-1147, 1978. PMID: 666479
3. Jürgens H, Beron G, Winkler K: Toxicity associated with combination chemotherapy for osteosarcoma: A report of the cooperative osteosarcoma study (COSS 80). J Cancer Res Clin Oncol 106:14-18, 1983. DOI: [10.1007/BF00625045](https://doi.org/10.1007/BF00625045)
4. Schmiegelow K: Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: A review. Br J Haematol 146:489-503, 2009. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x)
5. Schwartz S, Borner K, Müller K et al.: Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Oncologist. 12:1299-1308, 2007. DOI: [10.1634/theoncologist.12-11-1299](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-11-1299)
6. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol 15:2125-2134, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.5.2125](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2125)
7. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM et al.: Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist 23:52-61, 2018. DOI: [10.1634/theoncologist.2017-0243](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243)
8. Hande KR, Balow JE, Drake JC et al.: Methotrexate and hemodialysis. Ann Intern Med 87:495-496, 1977. DOI: [10.7326/0003-4819-87-4-495\\_2](https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-4-495_2)
9. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J et al.: High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1955-1962, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404404](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404404)
10. Schaff LR, Lobbous M, Carlow D et al.: Routine use of low-dose glucarpidase following high-dose methotrexate in adult patients with CNS lymphoma: an open-label, multi-center phase I study. BMC Cancer 22:60, 2022. DOI: [10.1186/s12885-021-09164-x](https://doi.org/10.1186/s12885-021-09164-x)
11. Heuschkel S, Kretschmann T, Teipel R et al.: Half-dose glucarpidase as efficient rescue for toxic methotrexate levels in patients with acute kidney injury. Cancer Chemother Pharmacol 798:44-48, 2022. DOI: [10.1007/s00280-021-04361-8](https://doi.org/10.1007/s00280-021-04361-8)
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Glucarpidase**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. August 2022  
von 12.04 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS:**

Herr Wegmann

Frau Dr. Gallardo

Frau Dr. Thomas

Herr Dr. Werner

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumورimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Dr. Schwartz

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Hinkelmann

Herr Anton

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:04 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind in der Anhörung zum Wirkstoff Glucarpidase, Indikation verzögerte Ausscheidung von Methotrexat oder Risiko einer Methotrexat-Toxizität. Basis der heutigen Anhörung, die ein Orphan betrifft, ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Herr PD Dr. Stefan Schwartz von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, dann medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer SERB müssten anwesend sein Herr Wegmann, Frau Dr. Gallardo, Frau Dr. Thomas und Herr Dr. Udo Werner, als Dolmetscher Frau Zweyrohn und Herr Bentürk, Herr Professor Wörmann, Herr Dr. Schwartz, von medac Herr Bahr, vom BPI Frau Hinkelmann und Herr Anton sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach gehen wir in die Frage- und Antwortrunde. – Nur zur Information: Für die englisch sprachigen Teilnehmer ist eine Simultanübersetzung vorgesehen. Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Wegmann. Ich nehme an, Sie machen das. Sie haben das Wort, Herr Wegmann.

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Mein Name ist Thomas Wegmann, ich bin Geschäftsführer der SERB-GmbH hier in Deutschland und auch für Österreich und die Schweiz zuständig. Wir freuen uns, dass wir heute zum ersten Mal die Möglichkeit haben, an einer mündlichen Anhörung teilzunehmen. Gern möchten wir mit Ihnen über den Zusatznutzen von Glucarpidase diskutieren. Die EMA hat das Medikament Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase am 11. Januar 2022 zugelassen. Es wird angewendet zur Verringerung toxischer Methotrexat-MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern ab dem Alter von 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von MTX oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht.

Bevor ich fortfahre, möchte ich Ihnen gern meine Kollegen vorstellen. Zum einen haben wir Dr. Eva Gallardo, sie ist Group Head of Medical Affairs bei der Firma SERB BTG, dann Dr. Emma Thomas, sie ist Director Clinical Science für die Firma SERB BTG, und zum Letzten Dr. Udo Werner. Er ist als selbstständiger Berater im wissenschaftlichen Bereich für die Firma SERB tätig.

In meiner Einleitung werde ich kurz das Anwendungsgebiet von Glucarpidase, den Wirkmechanismus und die Auswirkungen toxischer MTX-Plasmakonzentrationen auf Patientinnen und Patienten und den Zusatznutzen von Glucarpidase beschreiben. Vorab möchte ich erwähnen, dass Glucarpidase 2003 den Orphan Drug-Status erhalten hat, der 2021 verlängert wurde. Glucarpidase wurde bereits 2012 von FDA in den USA zugelassen, und damit besteht lange Erfahrung mit der Anwendung von Glucarpidase.

In verschiedenen onkologischen Erkrankungen wird Hochdosis-MTX als Chemotherapeutikum eingesetzt. Bei den meisten Patienten, die mit Hochdosis-MTX behandelt werden, sinken die MTX-Konzentrationen nach Ende der Infusion rasch ab, jedoch kann bei einem sehr kleinen Teil der Patientinnen und Patienten die MTX-Ausscheidung verzögert sein. Trotz engmaschiger Überwachung und adäquater Anwendung von primär präventiven

Therapieoptionen können jedoch lebensbedrohliche MTX-Toxizitäten auftreten, die für diese schwerkranken Krebspatientinnen und -patienten zusätzlich eine starke Belastung darstellen. Die Gabe von Glucarpidase stellt häufig die letzte, schnellste und effektivste Möglichkeit zur Senkung des toxischen MTX-Spiegels dar.

Den Ausgangspunkt einer verzögerten MTX-Illumination stellt eine Nierenschädigung in Form einer MTX-bedingten Nephrotoxizität dar. Initial manifestiert sich diese Nierenschädigung als asymptomatisch erhöhte MTX-Plasmakonzentration und/oder als Erhöhung des Serumkreatinins, und das kann bis zu einem akuten Nierenversagen voranschreiten. Dabei kann diese verzögerte MTX-Illumination initial das einzige Anzeichen einer Nierenschädigung sein. Als Folge einer solchen verzögerten MTX-Ausscheidung sind vor allem das Knochenmark, die gastrointestinalen Schleimhäute und andere Gewebe toxischen Mengen von MTX verlängert ausgesetzt. Dies kann eine schwere lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen: Leukopenie, Neutropenie, Mukositis, Hepatitis. Es handelt sich hier also um eine sehr seltene, lebensbedrohliche und unvorhersehbare Notfallsituation, in der sich die Patientinnen und Patienten befinden. Die häufigsten Gründe für Todesfälle, die auf toxischer Konzentration von MTX beruhen, sind Sepsis oder andere schwere Infektionen.

Glucarpidase ist eine Carboxypeptidase und inaktiviert Methotrexat durch Spaltung in die inaktiven Metaboliten Glutamat und Damba. Die Spaltprodukte werden hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Aufgrund ihrer erheblichen Molekülgröße passiert Glucarpidase nicht die Zellmembran und hebt daher die intrazellulären antineoplastischen Wirkungen des hochdosierten MTX nicht auf. Es beeinflusst oder unterbricht daher nicht das eigentliche Therapieziel der Hochdosis-MTX-Therapie. Glucarpidase ist in der Lage, die toxische Konzentration von MTX nach Hochdosis-MTX-Gabe wirksam und schnell zu senken. Dies konnten wir in den Daten der gepoolten Analyse sehen, die wir im Modul 4 präsentieren. Bei Erwachsenen und bei Kindern konnten innerhalb von 15 Minuten Reduktionen der MTX-Plasmakonzentration von in etwa 98 Prozent erreicht werden. Bei mehr als 60 Prozent der Patienten konnte unter bzw. gleich ein Mikromol pro Liter MTX-Plasmakonzentration bis zu acht Tagen nach der ersten Glucarpidase-Gabe nachgewiesen werden.

Abschließend möchte ich den Blick auf die Patientinnen und Patienten richten, die aufgrund der ursächlichen Krebserkrankung und der daraus resultierenden notwendigen Chemotherapie unmittelbar in eine lebensbedrohliche Lage geraten und die Hoffnung auf eine effektive Fortsetzung ihrer onkologischen Therapie verlieren können. Für diese schwerkranken Patienten, Erwachsene, Kinder und auch Babys, ist die Therapie mit Glucarpidase organerhaltend, lebensverlängernd und möglicherweise letztendlich lebensrettend. – Wir freuen uns auf die folgende Diskussion, und hiermit würde ich mein Eingangsstatement beenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Wegmann. – Ich habe die erste Frage an die Kliniker. Einige haben im Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass es wünschenswert gewesen wäre, auch die Symptomatik der MTX-Toxizität zu messen. Deshalb daran anknüpfend meine Frage: Inwieweit ist der MTX-Serumspiegel klinisch aussagekräftig? Korrespondiert der Serumspiegel mit entsprechenden Symptomatiken, oder wie korrelieren diese beiden Punkte, damit wir uns ein Bild machen können? – Herr Wörmann, Sie waren der erste. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht mache ich kurz die Einführung. Der wichtige Punkt ist hier: Es geht – das passt vielleicht sogar zum Beginn dieser Sitzung – nicht um die direkte Wirksamkeit, sondern um ein Nebenwirkungsmanagement. Das ist für uns deshalb so wichtig, weil hochdosiertes Methotrexat dominierend in kurativen Ansätzen eingesetzt wird. Das heißt, es geht darum, dass Patienten durch diese Therapie – entweder Sarkome, Lymphome, Leukämien – eine deutlich verbesserte Überlebenschance haben. Dann ist es umso wichtiger, dass es nicht eine Langzeittoxizität oder sogar eine Mortalität durch die Therapie gibt.

Die Substanz – das wurde eben dargestellt – war von der FDA schon vor zehn Jahren zugelassen, aber in Deutschland kennen wir sie auch schon seit fast 20 Jahren. Sie war nie in einem Zulassungsverfahren, aber die erste Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde, ist als Erstautor von Herrn Schwartz durchgeführt worden. Deshalb hat Herr Schwartz hier eine Doppelfunktion. Er hat sich selbst mit einer Stellungnahme gemeldet, ist aber auch an unserer Stellungnahme beteiligt. Deshalb würde ich diese Frage jetzt gern an ihn weiterleiten, weil er in 20 Jahren ein Experte geworden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir das doch. Herr Schwartz, lassen Sie uns an Ihrem Wissen teilhaben.

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité):** Vielen Dank. – Was ich bei Hochdosis-Methotrexat-Therapien immer am wichtigsten finde, zu bemerken: Es ist wie viele andere konventionelle Chemotherapien eine Substanz mit einer sehr engen therapeutischen Breite. Das heißt, wir haben eine sehr hohe Gefahr von Toxizität, aber es ist die einzige Chemotherapie, bei der wir ein therapeutisches Drugmonitoring machen, das heißt, wo wir bei jedem Patienten mindestens zweimal, sogar eher häufiger, die Serumspiegel bestimmen und die Therapie danach steuern. Das ist ganz wichtig. Es ist allgemein vollkommen akzeptiert, dass eine verzögerte Ausscheidung, das heißt, verlängerter, erhöhter Serumspiegel, mit Toxizität korreliert. Man steuert die Leucovorin-Gaben nach dem Spiegel, wobei das Leucovorin – das ist in manchen Schriftwerken etwas missverständlich ausgedrückt – selber null Einfluss auf den Methotrexat-, Serum- oder Blutspiegel hat. Das heißt, das Leucovorin antagonisiert nur in den Zellen die Wirkung von Methotrexat bzw. Methotrexat-Glutamaten. Es ist vollkommen klar, dass ein erhöhter Spiegel nach einer gewissen Zeit oder ein verzögerter Abfall des Blutspiegels mit einer erhöhten Toxizität korreliert.

Was wir in unserer Studie – das liegt sicherlich an der begrenzten Fallzahl – nicht herausarbeiten können, ist, dass eine frühere Intervention mit dem Enzym ein besseres Outcome bedingt. Die Amerikaner haben da sehr viel größere Fallzahlen. Da ist die Studie von Frau Wiedemann vom Nationalen Krebsinstitut. Sie haben zeigen können, dass die letalen Verläufe von Patienten, die nach Hochdosis-Methotrexat in ein Nierenversagen gegangen sind und spät mit dem Enzym behandelt wurden, ein schlechteres Outcome hatten. Das war zwar kein primärer Endpunkt, aber es ist immerhin ein Hinweis dafür, dass das, wenn man das Enzym einsetzt, möglichst früh kommen sollte, sprich: innerhalb der ersten 48 Stunden. Das ist bisher das Dilemma gewesen, das Enzym war auf schwierigen Wegen verfügbar. Es hat oft sehr lange gedauert, bis es zum Patienten kam und dadurch keine frühzeitige Behandlung möglich war. Aber grundsätzlich: Spiegel korreliert mit Toxizität, das ist common sense in der Onkologie, in der Hämatologie.

Was vielleicht auch wichtig ist: Das Leucovorin wird dann entsprechend den Spiegeln höhergesetzt, und es gibt Daten aus der Pädiatrie, das habe ich in der Stellungnahme erwähnt, dass es, wenn man mehr Leucovorin gibt, das Outcome der malignen Grunderkrankung wahrscheinlich ungünstig beeinflusst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwartz. – Gibt es Fragen? – Frau Afraz, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Frage an Sie, Herr Dr. Schwartz und Herr Wörmann. Bei dem Endpunkt klinische Reduktion von Methotrexat haben wir in den Stellungnahmen gelesen, dass es für Sie ein klinisch relevanter Endpunkt ist. Sie sind auch auf den Endpunkt zum Rebound zur Methotrexat-Konzentration eingegangen. Ich wollte nachfragen, inwiefern der für Sie ein sehr relevanter Endpunkt ist, ob Sie uns das noch einmal erklären, darlegen können. – Danke schön vorab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwartz, Sie haben als Erster das Wort.

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité):** Das geht im Grunde genommen in die gleiche Richtung. Es ist nicht überraschend, dass es bei Patienten mit dem Enzym, das eine Halbwertszeit von ungefähr sechs bis zwölf Stunden hat, wenn das Enzym abklingt, aus dem tiefen Gewebe kommt, eine Rückverteilung gibt. Natürlich ist dieser klinisch relevante Endpunkt einer Rückverteilung sehr arbiträr definiert worden. Aber man muss irgendwo einen Punkt setzen. Es gibt sehr wenige Patienten, die nach Enzymgabe durch einen Rebound einen höheren Spiegel als 1 entwickeln. Das sind Spiegelbereiche, die man mit Leucovorin gut antagonisieren kann. Insofern ist die Definition dieses CIR, finde ich, sehr vernünftig und pragmatisch gewählt und sicherlich auch relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwartz.

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité):** Vielleicht nur noch eine Anmerkung: Es gibt Patienten, die zum Zeitpunkt der Intervention sehr hohe Spiegel haben. Das heißt, da bewegt man sich bei Werten von 80 bis 100.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Ergänzungen? – Nein. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine? – Doch. Jetzt haben wir Frau Passon und Herrn Hälbig.

**Frau Passon:** Ich habe eine Frage an SERB, und zwar geht es um die definierte Wide-Target-Population, die Sie im Modul 4 des Nutzendossiers vorgelegt haben. Diese setzt sich entsprechend der Angaben in Ihren Unterlagen aus Personen zusammen, die eine einzelne Dosis Glucarpidase bekommen haben und 50 Einheiten pro Kilo mit einer Spanne von 48 bis 52 Einheiten und eine dokumentierte verzögerte MTX-Elimination aufwiesen. Mir ist aus den Unterlagen nicht ganz klargeworden, wie diese verzögerte MTX-Elimination konkret für diese Population definiert war. Orientiert sich das an der Definition, die auch der Target-Population im EPAR zugrunde liegt, oder liegen dem andere Werte zugrunde? Könnten Sie dazu bitte noch einmal ausführen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Passon. – Wer möchte das beantworten?

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Lassen Sie mich das bitte kurz intern klären, dass wir hier schauen, wobei ich mir nicht ganz sicher bin, ob – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Thomas müsste es eigentlich – –

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Genau. Ich hoffe, es klappt, dass sich Emma Thomas dazu äußert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Werner hat sich jetzt gemeldet. – Wir hören Sie nicht, Herr Werner. Sie müssen sich entmuten.

**Herr Dr. Werner (SERB GmbH):** Entschuldigung. – Ich war gerade parallel im Chat mit Emma Thomas und Eva Gallardo, die leider die Übersetzung nicht hören können. Das wäre eine typische Frage für die Klinikerin, Frau Emma Thomas, die ich nicht ad hoc beantworten kann. Es tut mir leid, dass wir diese technischen Probleme haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** In wessen Einflussphäre liegen die?

**Herr Dr. Werner (SERB GmbH):** Wenn ich das wüsste! Es geht um diese englischen Simultanübersetzungskanäle.

**Frau Skavron:** Vielleicht könnte die Übersetzerin im Hauptraum die Frage einmal kurz wiederholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich darum bitten, dass die Frage wiederholt wird. Dann hören wir es alle mit, übersetzen. – Läuft es jetzt? – Wunderbar. Ich bitte darum, Frau Passon, dass Sie die Frage wiederholen.

**Frau Passon:** Es geht um die Definition der Wide-Target-Population. Dort interessiert mich, wie für die Angaben im Modul 4 die verzögerte MTX-Elimination definiert war, ob sich das an der Definition im EPAR orientiert, oder ob dort andere Werte zugrunde gelegt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? – Das müsste Frau Thomas machen. Bitte schön, Frau Thomas, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Thomas (SERB GmbH):** Hallo, Emma Thomas von SERB. Die Definition der Target Population basierte auf spezifischen Methotrexat-Leveln zu spezifischen Zeitpunkten, detailliert abgebildet im EMA-Dossier. Das war die Definition der Target Population; das waren also Patienten, die eine sehr gut dokumentierte verzögerte Methotrexat-Elimination hatten und eine verzögerte renale Beeinträchtigung aufwiesen. Das war dieselbe Target Population, die im G-BA-Dossier als „wide-Population“ bezeichnet wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thomas. – Sie haben es verstanden, Frau Passon? Jetzt habe ich Herrn Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich hätte gern zwei Fragen gestellt. Die erste betrifft die Patienten, und das sind 25 Prozent der Patienten der zentralen MTX-HPLC-Population, die auch ein Dialyseverfahren hatten, also Hämodialyse, Hämofiltration usw., und zwar als Rescuebehandlung. Die Frage ist, wie weit das die klinisch relevante Reduktion von MTX beeinflusst haben kann, bzw. kann man ausschließen, dass es durch den zeitlichen Abstand, den der Einsatz dieser Verfahren hatte, zu einer Beeinflussung kam? – Das ist zunächst meine erste Frage dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hälbig. – Herr Schwartz, bitte.

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité):** Ich kenne die Einzeldaten zu den Patienten nicht, aber es ist so: Wenn Sie einen Patienten dialysieren, bekommen Sie den Spiegel während der Dialyse herunter. Aber wenn Sie die Dialyse beenden, haben Sie einen Rebound mit einem Wiederanstieg des Spiegels auf nahezu den Ausgangswert. Es gibt eine einzige Publikation aus den Neunzigerjahren mit einem Spezialdialyseverfahren, das effizient ist. Das ist aber überhaupt nicht praktikabel und nie wieder reproduziert worden. Es hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt die Spiegel bestimmt wurden. Es ist aber anzunehmen, dass die Kollegen, wenn sie Spiegel bestimmen, das nach Abschluss der Dialyse gemacht haben und dann im Verlauf und man schon unterstellen darf, dass dann der maximale Spiegel nach Ende der Dialyse erfasst wurde. Aber um ganz sicherzugehen, müsste man noch einmal in die Daten hineingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kann der pU etwas ergänzend dazu sagen? – Herr Wörmann erst einmal.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Hälbig, ich verstehe Ihre Frage, was die Methodik angeht, gut. Wir würden aber, glaube ich, heute behaupten, dass, wenn es zu einer Dialyse kommt, vorher etwas falsch gelaufen ist. Wir gehen heute davon aus, dass eine Klinik nur dann MTX hochdosiert geben darf, wenn sie die Spiegelbestimmung zur Verfügung hat, auch am Wochenende zur Verfügung hat. Das ist noch vor einigen Jahren durchaus nicht selbstverständlich gewesen. Wir würden heute explizit verlangen, dass vor einer Dialysepflichtigkeit über Gegenmaßnahmen diskutiert wird, indem zum Beispiel ... (akustisch unverständlich) zur Verfügung steht.

Vielleicht zu Ihrer Information: Wir haben in der letzten Zeit über 200 NUB-Anträge für Glucarpidase gehabt. Das bedeutet, dass die Kliniken durchaus verstanden haben, dass die, die diese hochdosierte Methotrexat-Therapie anbieten, auch Zugriff auf Glucarpidase haben müssen. Mein Eindruck ist, dass mehr Kliniken den Antrag auf NUB gestellt haben als die, die das jemals brauchen würden, wenn ich die Anzahl der behandelten Patienten ansehe. Aber unser Verständnis ist, es darf nicht zur Dialysepflichtigkeit kommen. Das müsste eigentlich gewährleistet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Hälbig?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank für die Ausführungen. Das ist nachvollziehbar. Ob wir vielleicht trotzdem den pU noch bitten dürften, den Punkt zu adressieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wenn ich eine Wortmeldung des pU sehe. Wer möchte? – Herr Wegmann.

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Ich denke, das ist wieder ein Punkt, der an die Kolleginnen weitergegeben werden könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** – Wer möchte dazu etwas sagen?

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Emma?

**Frau Dr. Thomas (SERB GmbH):** Hallo, Emma Thomas von SERB. Nur wenige Patienten der Gesamtpopulation, die Glucarpidase in den klinischen Studien erhielten, erhielten eine Rescuebehandlung. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Dialyse einen so schnellen Abfall der Methotrexat Konzentration verursacht hätte wie man ihn mit Glucarpidase sieht. Wir glauben nicht, dass die Dialyse Auswirkungen auf die Ergebnisse der Glucarpidase Behandlung bei diesen Patienten gehabt hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Hälbig, ist die Frage beantwortet?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine kurze Interessensfrage an Herrn Dr. Schwartz, vielleicht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben darauf hingewiesen, wie hochwirksam Glucarpidase bei der Senkung des MTX-Spiegels ist, was regelhaft im Rahmen von TTM überwacht wird. Sie haben auch auf mehrere wissenschaftsgetriebene Studien hingewiesen und aktuell auf eine bei ZNS-Lymphomen. Da war meine Frage interessehalber: Wie ist die Senkung des MTX-Spiegels intrathekal? Wie sieht das aus? Wie gehen Sie da vor. Ich nehme an, es handelt sich um primäre ZNS-Lymphome.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Schwartz oder Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité):** Ich kann dazu antworten. ZNS-Lymphome werden systemisch mit Methotrexat im Hochdosisbereich behandelt, um eine Penetration der Substanz ins zentrale Nervensystem zu ermöglichen. Dazu gibt es sehr wenige Daten, zum Beispiel über Liquor, Nervenwasserspiegel. Das Enzym geht nicht ins zentrale Nervensystem. Da gibt es Daten. Es gibt aber Daten zur intrathekalen Überdosierung. Bei lymphatischen Leukämien und ZNS-Lymphomen wird auch intrathekal behandelt. Das heißt, Methotrexat in den Nervenwasserraum gegeben, und da gibt es in der Literatur einzelne Überdosierungsfälle, die leider häufig letal verlaufen. Es gibt aber auch einige Daten – das hat Frau Wiedemann aus den USA publiziert –, wo man das Enzym direkt in das Nervenwasser gegeben und sehr rasch eine sehr effektive Spiegelabsenkung erreicht hat. Aber es wirkt, wenn man es systemisch gibt, nicht im zentralen Nervensystem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwartz. – Ergänzungen, Herr Wörmann oder pU? – Nein. Allgemeines Nicken. Frau Müller, sind Sie zufrieden?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Hälbig, GKV-SV.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich hätte noch eine zweite Frage zu stellen. Es ist so, dass in den vorgelegten Studien teilweise eine zweite Gabe von Glucarpidase erfolgte. Laut Fachinformation ist eigentlich nur eine Einmalgabe vorgesehen. Die Frage stellt sich jetzt,

ob wir uns hier außerhalb des von der Zulassung abgesteckten Raumes befinden. Das ist eine Frage, die für uns nicht ganz irrelevant ist. Dazu hätten wir gern eine kurze Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Hälbig. – Wer kann das für den pU machen? – Herr Wegmann.

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Eine kurze Antwort auf diese Frage: In der SmPC ist klar angegeben, dass es eine Einmalgabe ist. Darauf haben wir uns auch im Dossier und in den anderen Dingen bezogen. Deshalb ist das eigentlich ein Punkt, der aus der SmPC-Sicht irrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Ich habe gesehen, Frau Thomas hat genickt, als Sie das gesagt haben. – Jetzt hat sich Herr Schwartz gemeldet, und dann würde ich noch eine Ergänzungsmöglichkeit für den pU lassen, wenn Sie möchten. – Herr Schwartz, bitte.

**Herr Dr. Schwartz (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité):** Vielleicht nur kurz ergänzend: Eine Zweitgabe ist höchst ineffektiv. Man hat im Grunde genommen einen Behandlungsanlauf, und der enzyminduzierte Metabolit blockiert weitere Gaben des Enzyms. Das ist gut nachgewiesen. Das macht wenig Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Gallardo gemeldet.

**Frau Dr. Gallardo (SERB GmbH):** Hallo, Eva Gallardo von SERB. Es wurde von allen bestätigt, dass das zugelassene Label der EMA eine einmalige Gabe ist, und dies ist auch im SmPC enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Herr Werner hat sich auch gemeldet.

**Herr Dr. Werner (SERB GmbH):** Ich wollte dasselbe bestätigen, dass es eine Einmalgabe ist und dass wir momentan von nichts anderem ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Hälbig, Sie nicken. Ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Hälbig:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte weitere Fragen. – Keine? – Okay, keine weiteren Fragen. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkt kurz zusammenzufassen. Machen Sie das, Herr Wegmann?

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Ja, das mache ich gern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Wegmann (SERB GmbH):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank, liebes Gremium. Ich glaube, wir konnten in dieser Anhörung darstellen, dass das Risiko erhöhter toxischer MTX-Konzentration bei der Anwendung von Hochdosis-MTX – das möchte ich hier noch einmal darstellen – bei dieser Therapie sehr selten ist. Glucarpidase ist ein Notfallmedikament. Das sind Situationen, die lebensbedrohlich sind und die innerhalb kurzer Zeit zum Tode führen können. Wir haben heute von den Experten gehört, dass es in Deutschland sehr wenige Patienten gibt und es bisher für diese seltene Notfallsituation nur limitierte Behandlungsoptionen gibt. Ich denke, der therapeutische Bedarf bei MTX-Intoxikation ist aus unserer Sicht sehr hoch, und mit Glucarpidase steht eine Notfalltherapie für Patienten mit MTX-Intoxikation zur Verfügung, zu der es nur wenige Alternativen gibt.

Was ich in diesem Rahmen noch einmal in den Vordergrund stellen möchte, ist, das Ganze aus Sicht des Patienten zu betrachten, in welcher Situation sich der Patient befindet. Wir reden letztendlich über Krebspatienten, die gerade ihre Chemotherapie gestartet haben, die damit eine Hoffnung verbinden, dass sie in eine Remission kommen, aber sich dann aufgrund ihres eigenen Zustandes, ihrer Notfallsituation in einer Situation befinden, die auf einmal akut lebensbedrohlich sein kann. Ich glaube, dass wir mit Glucarpidase hier eine Alternative bieten,

wie ich es bereits eingangs gesagt habe, die organerhaltend, lebensverlängernd und möglicherweise auch lebensrettend ist. – Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Ihnen für die konstruktive Diskussion bedanken. Uns hat es gefreut, zum ersten Mal an einer Anhörung teilzunehmen. Ich sage danke schön und einen schönen Tag!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch beim pharmazeutischen Unternehmer und den klinischen Experten, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. An der Technik arbeiten wir noch. Wir werden das, was heute diskutiert wurde, selbstverständlich bei unserer Entscheidung berücksichtigen und die notwendigen Schlussfolgerungen ziehen. Herzlichen Dank. Ich verabschiede mich von Ihnen, wünsche Ihnen einen schönen Tag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr