

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Glucarpidase (D-806)**

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 Tumorimmunologie, 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



**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 Tumorummunologie, 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 Tumorummunologie, 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 Tumorummunologie, 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 Tumorimmunologie, 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