

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glucarpidase (Voraxaze®)

SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AKI	akutes Nierenversagen (Acute Kindey Injury)
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CF	Calciumfolinat
CIR	klinisch relevante Reduktion (clinical important reduction)
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAMPA	4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpteroinsäure
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage Renal Disease)
e.V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf	gegebenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
h	Stunde (hour)
Halbs	Halbsatz
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – deutsche Modifikation (International Classification of Diseases – German Modification)
ID	Identifikationsnummer
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Konz.	Konzentration
l	Liter
Max	Maximum
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
µmol	Mikromol
MTX	Methotrexat
n	Anzahl (Größe der Stichprobe)
N	Gesamtanzahl (Größe der Grundgesamtheit)
NaCl	Natriumchlorid
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
OD	Orphan Drug
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
sCr	Serumkreatinin (serum creatinine)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
Str.	Straße
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	Einheiten (units)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SERB GmbH
Anschrift:	Amelia-Mary-Earhart-Str. 8 60549 Frankfurt a. Main
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SERB SAS
Anschrift:	40 Avenue George V 75008 Paris Frankreich
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glucarpidase
Handelsname:	Voraxaze®
ATC-Code:	V03AF09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer:	30036
Pharmazentralnummer (PZN):	17992193
ICD-10-GM-Code:	T45.1
Alpha-ID:	I131740, I17167
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	11.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität.	nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Glucarpidase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt da die Bewertung auf den Zulassungsstudien beruht. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Glucarpidase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Glucarpidase vom pU keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-Nutzen V mit dem G-BA hat am 10.09.2021 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-211).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Glucarpidase erfolgt auf Basis der dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte einer gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017.

Die Studienpopulationen für die gepoolte Analyse wurden entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten und umfassen nur Patienten, bei denen vor der Verabreichung von Glucarpidase eine dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination vorlag und die mit einer einmaligen Dosis der Zulassungs-konformen Dosierung von 50 U/kg (Spanne: 48 – 52 U/kg) Glucarpidase behandelt wurden (nachfolgend Wide-Target-Population genannt). Die Daten einer konservativen Narrow-Target-Population, die neben einer verzögerten MTX-Elimination zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, werden supportiv in Modul 4, Anhang 4G dargestellt. In Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Ausnutzens pro Endpunkt eingestuft.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)	Ausmaß des Zusatznutzens
Nutzendimension Mortalität		
Gesamtüberleben		
Wide-Target-Population (Safety-Population)		
gepoolte Analyse	N = 124 alle Todesfälle n (%): 19 (15,3) Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 11 (8,9) Todesfälle > 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 5 (4,0) unbekannter Todeszeitpunkt n (%): 3 (2,4)	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens	
Nutzendimension Morbidität						
Klinisch relevante Reduktion^a (CIR) der MTX-Konzentration						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55 Patienten mit CIR der MTX-Konzentration: n (%) [95 %-KI ^b]: 33 (60,0) [46,8; 71,9] Zeit ^c bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l (Stunden): n = 51 Median (Min; Max): 0,25 (0,2; 192,0)				nicht quantifizierbar	
Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline^d (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55					nicht quantifizierbar
	N ^e	Zeitpunkt	Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	prozentuale Veränderung zu Baseline ^d (%) (Median, Min; Max)	
	50	Baseline	12,80 (0,05; 500,44)	-	-	
	47	15 Min.	13,30 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,84 (-99,84; 6840,00)	
	18	8 Tage	41,30 (0,05; 500,44)	0,19 (0,05; 0,62)	-99,49 (-99,93; 174,00)	
	50	erste Konz. Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,79 (-99,84; 6840,00)	
	50	Peak Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,52 (0,05; 10,99)	-96,68 (-99,39; 6840,00)	
	50	Nadir Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,05 (0,00; 3,85)	-99,22 (-100,00; 0,00)	
50	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,18 (0,05; 3,85)	-98,85 (-99,99; 174,00)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)			Ausmaß des Zusatznutzens		
Rebound^f der MTX-Konzentration (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 47			nicht quantifizierbar		
	Absoluter Anstieg ^g der MTX-Konzentration gegenüber dem niedrigsten (Nadir)-Wert n (%): 11 (23,4)					
<p>> 1 - ≤ 2 µmol/l n (%): 5 (10,6)</p> <p>> 2 - ≤ 5 µmol/l n (%): 4 (8,5)</p> <p>> 5 - ≤ 10 µmol/l n (%): 2 (4,3)</p> <p>> 10 µmol/l n (%): 0 (0,0)</p> <p>Median (Min; Max) (µmol/l): 2,49 (1,050; 8,070)</p> <p>Mediane (Min; Max) Zeit^h bis zum Rebound der MTX-Konzentration: 63,27 Stunden (12,00; 107,67)</p>						
Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline						
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population)						
gepoolte Analyse	N = 112				nicht quantifizierbar	
	N ⁱ	Zeitpunkt	Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)		Veränderung zu Baseline ^j (mg/dl) (Median, Min; Max)
	105	Prä-MTX IV	0,70 (0,2; 2,2)	-		-
	111	Baseline	2,10 (0,5; 6,9)	-		-
	111	Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,00 (0,5; 7,7)		0,00 (-1,8; 2,2)
	51	Tag 10	2,30 (0,7; 5,9)	1,31 (0,2; 8,3)		-0,60 (-3,6; 2,5)
	41	Tag 11	2,40 (0,7; 5,9)	1,20 (0,2; 10,3)		-0,70 (-3,7; 4,4)
	67	Tag 15	2,10 (0,7; 6,9)	1,10 (0,2; 9,2)		-0,80 (-5,2; 3,3)
	36	Tag 22	2,30 (0,7; 5,4)	0,98 (0,3; 3,5)		-1,21 (-4,2; 1,0)
	111	höchster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,10 (0,5; 12,4)		0,02 (-1,5; 8,4)
	111	niedrigster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,1; 7,3)		-0,90 (-5,2; 1,4)
111	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,3; 9,2)	-0,84 (-5,2; 7,0)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)	Ausmaß des Zusatznutzens
Nutzendimension Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Wide-Target-Population (Safety-Population)		
gepoolte Analyse	<p style="text-align: center;">N = 123</p> <p style="text-align: center;">jegliche UE^k n (%): 107 (87,0)</p> <p style="text-align: center;">nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)^k n (%): 26 (21,1)</p> <p style="text-align: center;">schwere UE (CTCAE ≥ 3)^k n (%): 78 (63,4)</p> <p style="text-align: center;">schwere UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekannt)^k n (%): 86 (69,9)</p> <p style="text-align: center;">SUE n (%): 53 (43,1)</p> <p style="text-align: center;">UE, die zum Tod führen n (%): 19 (15,4)</p> <p style="text-align: center;">UE von besonderem Interesse^l n (%): 8/91 (8,8)</p> <p style="text-align: center;">UE von besonderem Interesse^l (CTCAE ≤ 2)^k n (%): 1/91 (1,1)</p> <p style="text-align: center;">UE von besonderem Interesse^l (CTCAE ≥ 3)^k n (%): 2/91 (2,2)</p> <p style="text-align: center;">UE von besonderem Interesse (unbekannter Schweregrad)^l n (%): 5/91 (5,5)</p> <p style="text-align: center;">SUE von besonderem Interesse^l n (%): 0/91 (0,0)</p>	nicht quantifizierbar
<p>a Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) ist definiert als eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum, die in allen Proben Post-Glucarpidase auf ≤ 1 µmol/l gesunken ist.</p> <p>b: KI nach der Newcombe und Altman Methode.</p> <p>c: Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l wird berechnet von dem Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration, die ≤ 1 µmol/l ist, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen ≤ 1 µmol/l.</p> <p>d: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $\frac{((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100}{}$ </p> <p>e: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>f: Ein Rebound wurde wie folgt definiert: Nach einer Abnahme der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ist nach einem erneuten Anstieg die MTX-Konzentration mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um > 1 µmol/l höher als der niedrigste (Nadir)-Wert.</p> <p>g: Absoluter Anstieg ist der maximale Anstieg der MTX-Konzentration gegenüber der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase.</p> <p>h: Die Zeit bis zum Rebound ist die Zeit von der ersten Glucarpidase-Dosis bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die MTX-Konzentration die Rebound-Kriterien erfüllte.</p> <p>i: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>j: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung – Baseline. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>k: Basierend auf den Einzelstudien, wurde zur Schweregradeinstufung der UEs in den Einzelstudien PR001-CLN-01 und PR001-CLN-03 der WHO-Toxizitätsgrad 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 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>l: UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse beziehen sich deshalb nur auf 91 Patienten und nicht auf 123 Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Zulassungsstudien von Glucarpidase im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Wide-Target-Population (Safety-Population) verstarben in der gesamten Nachverfolgungszeit 19 von 124 Patienten (15,3 %). 14 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung von Glucarpidase oder verstarben zu einem unbekanntem Zeitpunkt (8,9 % bzw. 2,4 %). Fünf Patienten verstarben nachdem mehr als 30 Tage nach der Verabreichung von Glucarpidase vergangen waren (4,0 %).

Morbidität

Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

33 von 55 Patienten (60,0 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) erreichten eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Die mediane Zeit bis zur ersten MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ nach der Verabreichung von Glucarpidase betrug 15 Minuten bzw. 0,25 Stunden (Spanne: 0,2 - 192,0 Stunden).

Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

Die mediane MTX-Konzentration zu Baseline für die Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) betrug $12,80 \mu\text{mol/l}$. Innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung von Glucarpidase fiel der mediane Wert auf $0,17 \mu\text{mol/l}$ (Spanne: $0,01 - 10,99 \mu\text{mol/l}$) und blieb bis zur letzten Messung an Tag 8 unter $1,0 \mu\text{mol/l}$. Damit ergibt sich eine mediane prozentuale Veränderung der ersten Konzentrationsmessung gegenüber Baseline von mehr als -98 %. Bis zur letzten Messung an Tag 8 blieb die Reduktion der MTX-Konzentration konstant bei mindestens 97 % bestehen.

Rebound der MTX-Konzentration

Bei 11 von 47 Patienten (23,4 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) kam es nach Abnahme und Erreichen der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase zu einem erneuten Anstieg der MTX-Konzentration (Rebound) im Median auf einen absoluten Wert von $2,49 \mu\text{mol/l}$ (Spanne: $1,050 - 8,070 \mu\text{mol/l}$). Die mediane Zeit zum Rebound betrug 63,27 Stunden (Spanne: 12,00 - 107,67 Stunden).

Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline

Patienten in der Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) zeigten eine mediane Veränderung der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline von $-0,84 \text{ mg/dl}$ (Spanne: $-5,2 - 7,0 \text{ mg/dl}$) zum Zeitpunkt der letzten Bewertung nach der Gabe von Glucarpidase. Der mediane Baseline-sCr-Wert betrug $2,10 \text{ mg/dl}$ (Spanne: $0,5 - 6,9 \text{ mg/dl}$) und der mediane sCr-Wert der letzten Bewertung nach der Glucarpidase-Dosis betrug $0,90 \text{ mg/dl}$ (Spanne: $0,3 - 9,2 \text{ mg/dl}$).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei 107 von 123 Patienten (87,0 %) in der Wide-Target-Population (Safety-Population) trat unter Behandlung mit Glucarpidase mindestens ein UE auf. Bei 26 Patienten (21,1 %) kam es zu nicht schweren UE (CTCAE ≤ 2) und bei 78 Patienten (63,4 %) zu schweren UE (CTCAE ≥ 3). Bei drei Patienten (2,4 %) war die Schwere des UE unbekannt. SUE traten bei 53 Patienten (43,1 %) auf. Bei 19 Patienten (15,4 %) führten UE zum Tod. UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen Typ I-III) traten mit 8,8 % (acht Patienten) nur selten auf. Bei einem Patienten (1,1 %) kam es zu einem UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad ≤ 2 und zwei Patienten (2,2 %) hatten einen CTCAE Grad ≥ 3 . Bei keinem Patienten trat ein SUE von besonderem Interesse auf.

Die Ergebnisse veranschaulichen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, welche mit der Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden einhergeht. Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse, wird trotz der klinisch relevanten positiven Effekte, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Basierend auf dem Orphan Drug-Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Glucarpidase durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird.

Toxizität aufgrund von HD-MTX-Therapien ist ein medizinischer Notfall, der auch trotz optimaler medizinischer Behandlung auftreten kann. Da der Ausgangspunkt der HD-MTX induzierten Toxizität in der Regel eine Nephrotoxizität mit konsekutivem AKI ist, besteht das primäre Ziel darin, die Funktionalität der Niere so zeitnah wie möglich wiederherzustellen. Hierdurch sollen Folgeschäden wie systemische Toxizität und konsekutive Morbidität, Unterbrechung der Krebstherapie, Langzeitfolgen und Mortalität vermieden werden.

Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, sowie bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität stehen nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung, die die potenziell lebensbedrohliche MTX-Konzentration entweder nur unzureichend oder erst nach einem langen Zeitraum senken. Insbesondere die invasiven Methoden, wie die mechanischen Dialyse- oder Filtrationsverfahren, führen bei den kritisch-kranken Krebspatienten zudem verstärkt zu Komplikationen und die Gefahr eines ausgeprägten Rebound-Effekts der MTX-Konzentration ist erhöht.

Mit Glucarpidase steht in Europa erstmals ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches eine zielgerichtete, schnelle und langanhaltende Senkung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bewirkt. Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus von Glucarpidase findet ein enzymatischer Abbau von MTX statt, der die MTX-Plasmakonzentrationen innerhalb von 15 Minuten signifikant um > 95 % senkt. Anhand der dargestellten Daten wird zudem verdeutlicht, dass eine einmalige Bolusinjektion von Glucarpidase die MTX-Plasmakonzentration nicht nur schnell, sondern auch langanhaltend senkt, da die Reduktion nachhaltig über alle Messungen bis Tag 8 beobachtet werden konnte. Durch den raschen Abbau von MTX durch Glucarpidase wird sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Exposition gegenüber zirkulierendem MTX deutlich verringert, sodass systemische Toxizität und langfristige Folgeschäden durch langanhaltend kritisch hohe MTX-Plasmakonzentrationen vermieden werden können.

Versuche, MTX durch Hämodialyse zu extrahieren, führen zu einer vorübergehenden, geringen Abnahme der Plasmakonzentration von MTX, sodass eine kombinierte oder wiederholte Anwendung erforderlich ist, um die MTX-Konzentration wirksam zu senken. Die Peritonealdialyse allein führt nur zu einer minimalen Abnahme der MTX-Plasmakonzentration. High-Flux-Hämodialyse ist die wirksamste Methode zur extrakorporalen Entfernung von MTX, erfordert aber tägliche Behandlungen über einen Zeitraum von fünf bis sechs Tagen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit Glucarpidase hat auch eine reduzierte Mortalität zufolge. Daten einer amerikanischen Krankenkassendatenanalyse von Krebspatienten mit MTX-Toxizität, welche entweder mit Glucarpidase oder mit Dialyse-Verfahren therapiert wurden, veranschaulichen, dass die Mortalitätsraten zugunsten von Glucarpidase ausfielen. Diese lagen nach 30 Tagen mit 13,3 % niedriger als bei Patienten, die eine Dialyse erhielten (35 %). Die in diesem Dossier dargestellten deskriptiven Raten an Todesfällen mit insgesamt 15,3 % bestätigen die Ergebnisse der Krankenkassenanalyse. Mit Glucarpidase steht erstmals eine zielgerichtete Notfallbehandlung zur Verfügung, die das Gesamtüberleben im Vergleich zu dem Einsatz von Dialyseverfahren deutlich verlängern kann.

Das Risiko des Patienten, durch einen Rebound der MTX-Konzentration verursachte Komplikationen mit langanhaltenden Schädigungen zu erleiden, wird unter der Behandlung mit Glucarpidase ebenfalls stark reduziert, was ebenfalls mit der Vermeidung von Langzeitschäden und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes einhergeht. Weiterhin sind im Vergleich zu invasiven Methoden nicht nur die Rebound-Raten, sondern auch die absoluten MTX-Konzentrationen während des Rebounds niedriger als bei mechanischen oder Filtrationsverfahren, sodass unter einer Therapie mit Glucarpidase eine schnelle Fortführung der zugrundeliegenden Krebstherapie mit HD-MTX ermöglicht werden kann.

Die nach Spaltung von MTX entstandenen Metabolite DAMPA und Glutamat werden in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden, was die Eliminierung von MTX auch bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität ermöglicht. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der sCr-Werte mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt korreliert. Im Rahmen einer HD-MTX-Therapie kann eine lebensbedrohliches HD-MTX-induziertes AKI auftreten, infolgedessen es zu einem Anstieg der sCr-Werte kommt. Dabei ist die Mehrzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zunächst asymptomatisch. Grundsätzlich sind Patienten mit dem höchsten Schweregrad eines AKI und entsprechend stark erhöhten sCr-Werten dem größten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kongestivem Herzversagen ausgesetzt. Das Auftreten eines AKI ist zudem mit der Genese für eine CKD und einer ESRD sowie mit einem reduzierten progressionsfreien Überleben verbunden. Die Stabilisierung und Reduktion des sCr-Wertes ist durch die Korrelation mit auftretendem AKI, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen daher als zentraler Parameter zu bewerten, um renale Langzeitschäden zu vermeiden.

Bei einer Therapie mit Glucarpidase liegen die sCr-Werte zehn Tage nach Verabreichung bereits nur noch bei einem Wert von 1,31 mg/dl (Spanne: 0,2 - 8,3 mg/dl) und reduzieren sich bis Tag 22 auf 0,98 mg/dl (Spanne: 0,3 - 3,5 mg/dl). Die Reduktion der sCr-Werte verdeutlicht eine verbesserte Nierenfunktion innerhalb von zwei Wochen. Zudem kann das Risiko für renale Langzeitschäden, wie das Auftreten eines AKI oder kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden. Darüber hinaus zeigen Daten aus der Literatur, dass sich die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die des Krankenhausaufenthalts signifikant verkürzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Glucarpidase weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und ist seit 2012 in den USA als Therapie zugelassen und wird seit ca. 15 Jahren in Europa im Rahmen von Compassionate Use Programmen verabreicht. Mechanische Filtrations- und Dialysetechniken sind durch ihren invasiven Charakter und einer Vielzahl an Nebenwirkungen gekennzeichnet, denn insbesondere bei kritisch-kranken Krebspatienten können hierdurch verstärkt Komplikationen wie z. B. Anämie, Herzstillstand, Thrombozytopenie, Blutungen an der Katheteraustrittsstelle oder Muskelkrämpfe auftreten.

Der medizinische Bedarf für Glucarpidase spiegelt sich ebenfalls im aktuellen NUB-Antrag der DGHO aus dem Jahr 2021 wider. So wird Glucarpidase von der DGHO als *„ultima ratio zum Senken eines nephrotoxischen MTX-Spiegels“* angesehen, *„nachdem alle anderen prophylaktischen Maßnahmen versagt haben“*. Trotz fehlender Zulassung wird Glucarpidase zudem als *„Behandlungs-Standard“* betrachtet und *„seit mindestens 10 Jahren“* in Deutschland *„von allen Zentren eingesetzt“*. Des Weiteren wird der Einsatz von Glucarpidase bei massiver MTX-Ausscheidungsstörung bereits in mehreren Leitlinien empfohlen.

Die gepoolte Analyse der zugrundeliegenden Studien, eine erhöhte Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet sowie die bereits seit 10 Jahren etablierte Anwendung im klinischen Alltag zeigen, dass Glucarpidase einen hohen Stellenwert als Notfallmedikament zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentration aufweist und gegenüber bestehenden Therapieoptionen eine Behandlungslücke schließt. Aufgrund der nicht vergleichenden Daten wird in der Gesamtschau für Glucarpidase ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Glucarpidase (Voraxaze®) umfasst die in der Fachinformation von Glucarpidase angezeigte Patientenpopulation. Diese schließt Patienten, die mindestens 28 Tage alt sind und an toxischen MTX-Plasmakonzentrationen mit verzögerter Ausscheidung von MTX leiden, oder für die ein Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein.

Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten erhält im Rahmen von onkologischen Erkrankungen eine HD-MTX-Chemotherapie. Trotz engmaschiger Überwachung und adäquater Anwendung der primär präventiven Therapieoptionen, können jedoch lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten.

Methotrexat inhibiert im Körper der Patienten die De-novo-Synthese von DNA und RNA, infolgedessen exponierte Zellen nicht mehr in der Lage sind Proteine zu bilden, sich zu teilen und zu wachsen. In der Konsequenz gehen vor allem sich schnell teilende Zellen, wie die der Darm- und Mundschleimhaut oder des Knochenmarks, in Apoptose über und sterben ab.

HD-MTX induzierte Toxizität stellt einen medizinischen Notfall dar und beginnt typischerweise mit einer Nierenschädigung. Initial manifestiert sich die sogenannte Kristall-induzierte Nephropathie als asymptomatische Erhöhung der MTX-Plasmakonzentration sowie des sCr in Folge von verzögerter MTX-Elimination und schreitet konsekutiv zu tubulärer Nekrose mit schweren Nierenschäden und AKI voran. Durch langanhaltend erhöhte MTX-Plasmakonzentrationen können sich weitere schwerwiegende Nebenwirkungen, u. a. als Organschäden oder Multiorganversagen, ausprägen, zur Unterbrechung der lebensrettenden Krebsbehandlung bis hin zu Mortalität führen. Dabei resultieren Todesfälle in der Regel aus schwerer Myelosuppression mit Sepsis, Blutungen oder Nierenversagen. Folgen einer solchen Schädigung können sich zudem als Langzeitfolgen in Form einer CKD oder ESRD mit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen manifestieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die gegenwärtige Standardversorgung bei HD-MTX-Therapien zeichnet sich zunächst durch einen präventiven Charakter aus. Mit den zur Verfügung stehenden Verfahren sollen etwaige Toxizitäten primär vermieden oder zumindest auf ein Minimum begrenzt werden. Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, sowie bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität stehen dabei nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung.

Calciumfolinat wirkt kompetitiv den zytostatischen Eigenschaften von MTX entgegen. Aufgrund dieses Wirkprinzips ist die CF-Dosis aber proportional abhängig von der MTX-Plasmakonzentration und insbesondere bei hohen MTX-Plasmakonzentrationen ineffektiv. Entscheidend nachteilig ist zudem die langsame Rekonvaleszenz bis unkritische MTX-Konzentrationen erreicht werden. Da CF MTX nicht in unschädliche Derivate metabolisieren kann, werden MTX-Akkumulationen in den Nieren als die primäre Ursache für ein AKI auch nicht aktiv therapiert.

Extrakorporale Methoden stellen alternative Behandlungsoptionen dar. 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 geprägt, wodurch insbesondere bei kritisch kranken Krebspatienten verstärkt Komplikationen verursacht werden können.

Glucarpidase ist das erste verfügbare Medikament, welches die MTX-Plasmakonzentration unabhängig vom Ausgangsniveau zielgerichtet, rapide und nachhaltig senkt, indem es MTX enzymatisch in die zwei nicht-zytotoxischen Metabolite DAMPA und Glutamat spaltet. Diese werden daraufhin in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden. Hierdurch erfolgt die Eliminierung von MTX auch bei Patienten mit AKI und eine Erholung der Nierenfunktion wird gewährleistet. Glucarpidase ist nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren. Es weist zudem keine intrazelluläre Aktivität auf, wodurch CF in den Zellen MTX synergistisch entgegenwirken kann. Als fünfminütige Bolusinjektion stellt die Anwendung von Glucarpidase im Gegensatz zu extrakorporalen Methoden außerdem keine zusätzliche Belastung für kritisch-kranken Patienten dar und ermöglicht es die lebensrettende HD-MTX-Therapie fortzusetzen.

Zusammenfassend deckt Glucarpidase im Gegensatz zu bestehenden Therapieoptionen als Notfallmedikament sowohl durch sein Wirkprinzip als auch seine leichte Anwendbarkeit den therapeutischen Bedarf zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität	265 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Spanne: 88 - 442 Patienten. Es wird angenommen, dass die obere Spanne signifikant überschätzt ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar	265 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Spanne: 88 - 442 Patienten. Es wird angenommen, dass die obere Spanne signifikant überschätzt ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität	Minimum: 31.837,60 € ^b
		Maximum: 127.350,40 € ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Glucarpidase wird gewichtsspezifisch verabreicht. Die minimalen Kosten wurden basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern ab einem Alter von ≥ 28 Tagen berechnet. Die maximalen Kosten wurden basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) in Deutschland berechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
nicht zutreffend ^b				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Glucarpidase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den Zulassungsstudien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Glucarpidase soll gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation der jeweiligen Darreichungsform, mit der zugelassenen Dosierung, unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, angewendet werden.

Für die gesamte Anwendung, auf die sich das Dossier bezieht, sind insbesondere folgende, in der Fachinformation behandelte Punkte, zu beachten:

Anforderungen an die Diagnostik

Für die Messung der MTX-Konzentrationen nach der Glucarpidase-Gabe wird ein HPLC-Verfahren empfohlen. Die aktuellen Immunassays sind unzuverlässig für nach der Glucarpidase-Gabe entnommene Proben aufgrund der DAMPA, eines inaktiven Metaboliten von MTX, der nach der Glucarpidase-Gabe gebildet wird und die Messung der MTX-Konzentration beeinflusst. Diese Beeinflussung führt zu einer zu hohen Schätzung der MTX-Konzentration. Die Beeinflussung durch DAMPA geht allmählich zurück, während DAMPA eliminiert wird. Für weitere Details siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Glucarpidase ist für die Anwendung unter ärztlicher Überwachung bestimmt. Die Fachinformation weist darüber hinaus keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Haltbarkeit ungeöffnete Durchstechflasche: 4 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)
- Nicht einfrieren.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase kommen infrage, wenn die MTX-Plasmaspiegel höher als 2 SD 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. Für weitere Details siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Besondere Patientengruppen***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung von Glucarpidase empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Jede Durchstechflasche mit 1.000 Einheiten Voraxaze[®] ist vor der Anwendung mit 1 ml steriler 0,9 %iger NaCl-Lösung zu rekonstituieren. Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung stattfinden (nicht weiter verdünnen). Die Lösung sollte i. v. als Bolusinjektion über fünf Minuten verabreicht werden. Nach Rekonstitution mit 1 ml steriler 0,9 %iger NaCl-Lösung enthält 1 ml 1.000 Einheiten Glucarpidase.

Zur Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche sollte eine für das Aufziehen kleinerer Volumina geeignete Spritze verwendet werden. Es ist nicht immer möglich, die Gesamtmenge von 1 ml aus der Durchstechflasche aufzuziehen, aber die Entnahme von mindestens 0,90 ml aus der Durchstechflasche ergibt eine für die Anwendungszwecke ausreichende Menge Glucarpidase. Vor und nach der Anwendung ist der venöse Zugang zu spülen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Kinder und Jugendliche***

Es wurde keine formale Untersuchung zum Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Glucarpidase durchgeführt.

Für Kinder im Alter unter 28 Tagen liegen keine Daten vor.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Rückverfolgbarkeit: die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels müssen eindeutig dokumentiert werden.
- Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich.
- Glucarpidase kann die Folsäure-Konzentration reduzieren; dies kann die Wirkung des Folsäure-Rescues vermindern.
- Glucarpidase kann die Konzentrationen anderer Folat-Analoga oder Folat-analoger Stoffwechsellinhibitoren reduzieren.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Glucarpidase zu entnehmen.