

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glucarpidase (Voraxaze®)

SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Metabolisierung von Folsäure (Folat) zu Tetrahydrofolsäure	8
Abbildung 2-2: Zusammenspiel von MTX, Calciumfolinat (LV) und Glucarpidase	9
Abbildung 2-3: Hydrolyse von MTX durch Glucarpidase.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPDG2	Carboxypeptidase G2
DAMPA	4-Desoxy-4-Amino-N ¹⁰ -Methylpteroinsäure
DHF	Dihydrofolat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
dUMP	Desoxyuridinmonophosphat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration
FH ₂	Dihydrofolat
FH ₄	Tetrahydrofolat
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (hour)
H ⁺	Proton
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
kD	Kilo Dalton
kg	Kilogramm
K _m	Michaelis-Menten-Konstante
l	Liter
LV	Leucovorin (Calciumfolinat)
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mM	Millimolar
μM	Micromolar
μmol	Micromol
MTX	Methotrexat
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form)
OH-DAMPA	Hydroxy-DAMPA (Hydroxy-4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpteroinensäure)
pH	Pondus Hydrogenii
PZN	Pharmazentralnummer
RFC	Folattransporter 1 (reduced-folate-carrier)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
TMP	Thyminmonophosphat
THF	Tetrahydrofolsäure
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
z. B.	zum Beispiel
7-OH-MTX	7-Hydroxy-Methotrexat

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glucarpidase
Handelsname:	Voraxaze®
ATC-Code:	V03AF09
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17992193	EU/1/21/1586/001	1.000 Einheiten	1 Durchstechflasche
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glucarpidase (Voraxaze[®]) wird angewendet zur Verringerung toxischer Methotrexat (MTX)-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1).

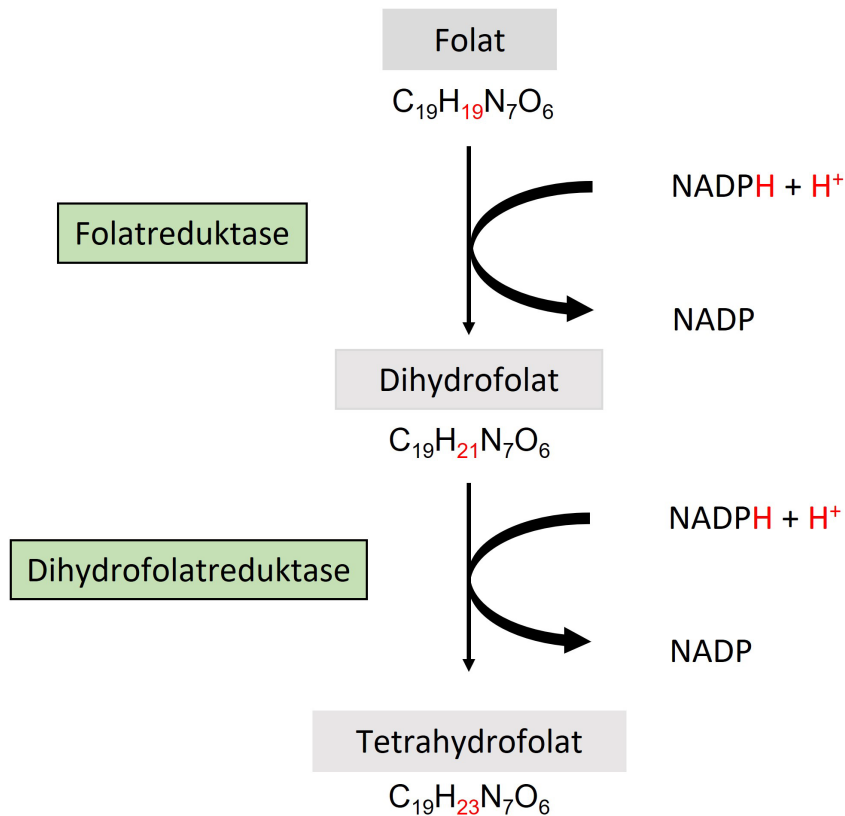
Pathophysiologischer Hintergrund

Hochdosis MTX-Therapie

Methotrexat, ein klassischer Folsäure-Antagonist, ist eines der am häufigsten verwendeten Zytostatika bei der Behandlung von Krebserkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter (2).

Das Vitamin Folsäure (Folat) hat eine wichtige Funktion in der Synthese von Desoxyribonukleinsäuren (deoxyribonucleic acid, DNA) und Ribonukleinsäuren (ribonucleic acid, RNA). Es ist eine Vorstufe des Co-Enzyms Tetrahydrofolsäure (THF), welches im Syntheseweg des DNA-spezifischen Nukleotids Thymidin bzw. beim Aufbau von Purin-Basen eine essenzielle Rolle spielt. Daher ist Folsäure für die Zellteilung unerlässlich.

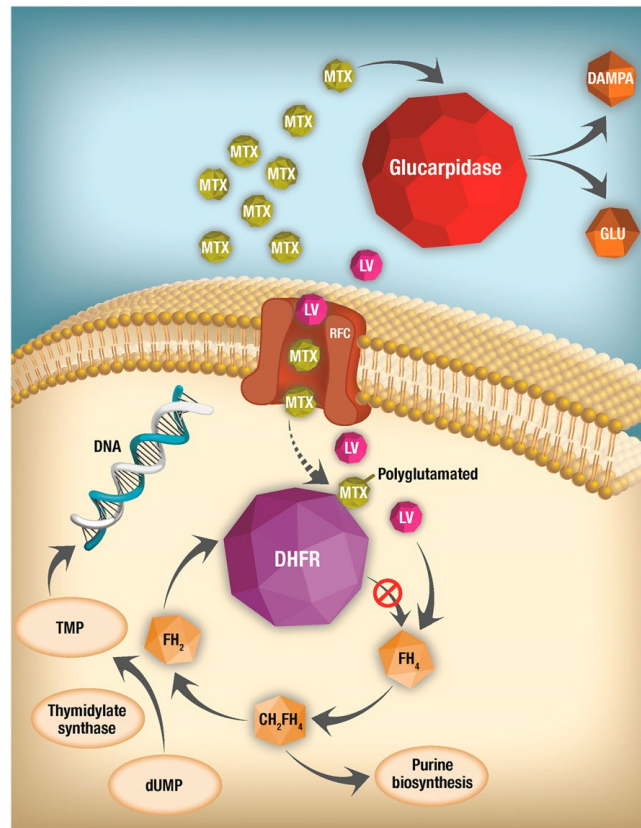
Folsäure selbst ist biologisch inaktiv und muss aktiv über den energieabhängigen Folattransporter 1 (reduced-folate-carrier, RFC) in die Zelle aufgenommen werden. Intrazellulär wird Folsäure zunächst zu Dihydrofolsäure (DHF) und anschließend zum Co-Enzym THF reduziert. Letztere Reaktion wird durch den intrazellulären Enzymkomplex Dihydrofolatreduktase (DHFR) katalysiert (siehe Abbildung 2-1) (2, 3).



Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-1: Metabolisierung von Folsäure (Folat) zu Tetrahydrofolsäure

MTX als Folsäure-Antagonist wird wie Folsäure aktiv über den RFC in die Zellen aufgenommen. Im Zellinneren wird MTX durch das Enzym Foyl-Polyglutamat-Synthase polyglutamyliert. Sowohl freies als auch polyglutamyliertes MTX hemmt kompetitiv und reversibel den Enzymkomplex DHFR. In Folge kann DHF (FH₂) nicht zu THF (FH₄) reduziert werden und das essenzielle Co-Enzym der Nukleotid- und Purinsynthese steht den Zellen nicht mehr zu Verfügung (siehe Abbildung 2-2). Sowohl die Aminosäuresynthese als auch die Zellreplikation kommen zum Erliegen, was schließlich zum apoptotischen Zelltod führt (2, 4, 5). Durch die Hemmung der DHFR verlangsamt oder stoppt MTX somit das Wachstum von Zellen.



Quelle: Howard et al. 2016 (6)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-2: Zusammenspiel von MTX, Calciumfolinat (LV) und Glucarpidase

Zellen mit einer schnellen Replikationsrate, wie beispielsweise maligne Tumorzellen, weisen, im Vergleich zu langsam wachsenden oder ruhenden Zellen, einen höheren Verbrauch an DNA, RNA und demzufolge auch an Folsäure auf. Es wird vermutet, dass daher auch MTX vermehrt von Zellen mit einer hohen Teilungsaktivität aufgenommen wird (4, 7).

Allerdings haben auch Zellen des Knochenmarks, des Magen-Darm-Trakts oder der Schleimhäute eine schnelle Replikationsrate, sodass auch in diesen Geweben die Zellteilung inhibiert wird, was zu den bekannten Nebenwirkungen wie Erbrechen oder Mukositis bei einer Chemotherapie mit MTX führt.

Polyglutamyliertes MTX weist im Vergleich zu freiem MTX eine höhere Bindungsaffinität (bis zu 1.000-fach) und eine verlängerte Bindungszeit an DHFR auf. Außerdem wird der Efflux von MTX durch die Polyglutamylation verhindert. Somit wird die effektive, intrazelluläre Halbwertszeit des MTX durch das Anfügen von Polyglutamat-Seitenketten gesteigert. Die Polyglutamylation des MTXs scheint in neoplastischem Gewebe in größerem Ausmaß aufzutreten als in nicht-neoplastischem Gewebe (2, 4, 5, 8).

Die Hemmung von DHFR hat zudem zur Folge, dass sich, neben polyglutamiertem MTX, DHF in den Zellen anreichert. Da DHF ebenfalls Enzyme inhibiert, die am Purin- und Nukleotid-Biosyntheseweg beteiligt sind, werden durch die intrazelluläre Anreicherung von DHF die Reduktion der Zellreplikation und die Zelltoxizität weiter verstärkt (2).

Bei geringen MTX-Serumkonzentrationen ($< 5 \mu\text{mol/l}$) konkurriert MTX mit Folsäure um die Aufnahme über den RFC (siehe Abbildung 2-2). Bei hohen MTX-Serumkonzentrationen (100 – 1.000 $\mu\text{mol/l}$) dagegen kommt es zu einer Sättigung des aktiven Membrantransports und eine passive Diffusion des MTXs in die Zellen überwiegt (4, 7). Eine hohe molare Konzentration an MTX ist in der Regel erforderlich, um intrazelluläre MTX-Konzentrationen zu erreichen, die eine vollständige Hemmung der DHFR und damit eine fast irreversible Hemmung der DNA-Synthese gewährleisten (4). Daher ist die intravenöse Verabreichung von hochdosiertem MTX (HD-MTX) in einer Dosis von 500 mg bis 35.000 mg/m² Körperoberfläche fester Bestandteil der Behandlungsschemata für onkologische Erkrankungen wie akuten lymphoblastischen Leukämien, Lymphome oder Osteosarkome (2, 4, 6, 7, 9).

HD-MTX-Toxizität

Bei einer Therapie mit MTX kann es zu den häufigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, Meningismus, erythematöser Hautausschlag und Pleozytose der zerebralen Rückenmarksflüssigkeit kommen. Vereinzelt treten auch schwerwiegende Komplikationen wie Lähmungen, Hirnnervenlähmungen, Krampfanfälle, Koma oder demyelinisierende Enzephalopathien auf. Insbesondere bei einer Therapie mit HD-MTX kann es zu einer Toxizität in Gewebe von Nieren, der Leber oder des zentralen Nervensystems kommen, die potenziell tödlich sein kann (2, 10, 11).

Entscheidende Faktoren der MTX-Toxizität sind nicht nur die Konzentration, sondern auch die Dauer der Exposition. Hohe MTX-Konzentrationen können für kurze Zeiträume gut toleriert werden, während eine längere Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen (im millimolaren Bereich) zu lebensbedrohlicher Toxizität wie akutem Nieren- und Leberversagen sowie zur Neurotoxizität führen kann. Daher sind unterstützende Maßnahmen wie eine permanente intravenöse Hydratation mit Natriumbicarbonat oder Natriumacetat notwendig, um die Diurese und die Löslichkeit von MTX und seiner Metabolite zu verbessern. Im Wechsel zu einer HD-MTX-Therapie ist zudem eine eng abgesteckte Gabe des Folsäure-Analogons, Calciumfolinat, erforderlich, um mögliche MTX-Toxizitäten zu verhindern.

Verzögerte MTX-Clearance nach HD-MTX Gabe

Trotz der erwähnten unterstützenden Maßnahmen kann es zu einer verzögerten MTX-Ausscheidung und damit zu einer verlängerten Organexposition gegenüber toxischen MTX-Konzentrationen kommen, die ohne rechtzeitige Erkennung und Behandlung, zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen kann.

Es wird angenommen, dass die Ätiologie der MTX-induzierten Nierenfunktionsstörung durch die Ausfällung von MTX und seiner Metabolite in den Nierentubuli oder durch eine direkte toxische Wirkung von MTX und dessen Metaboliten, 7-Hydroxy-Methotrexat (7-OH-MTX), vermittelt wird (4, 12).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der größte Teil des MTX (80 – 90 %) wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Anteil (5 %) hingegen wird in der Leber zu 7-OH-MTX bzw. im Darm zu 4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpterinsäure (DAMPA) metabolisiert. Während DAMPA keine zytotoxischen Wirkungen aufzeigt und größtenteils über die Leber eliminiert wird, scheint der Metabolit 7-OH-MTX zur MTX-induzierten Nephropathie beizutragen (4, 12).

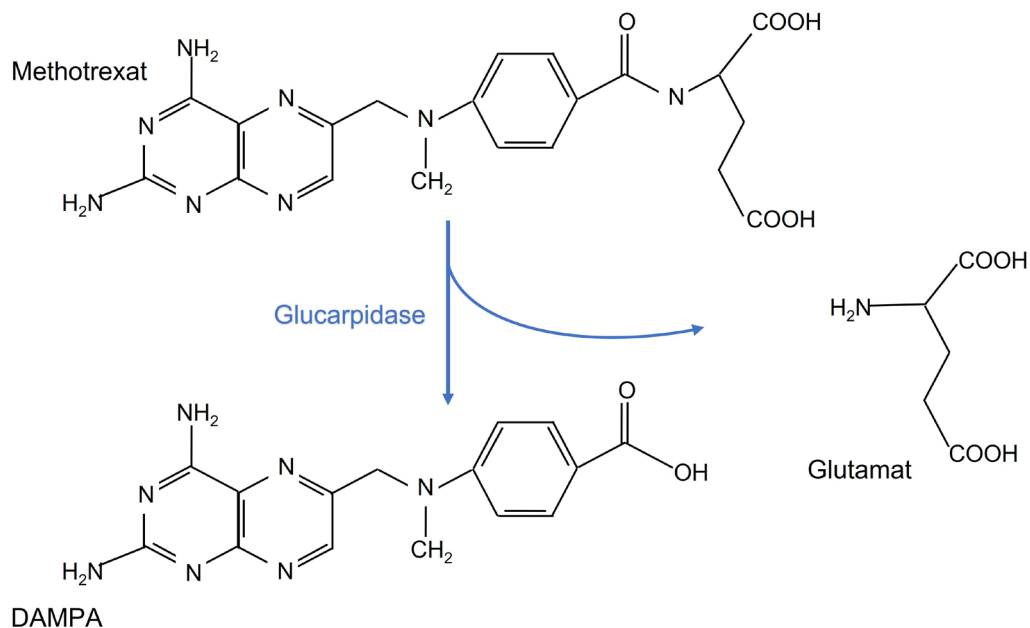
7-OH-MTX kann wie MTX die Zellmembran passieren und DHFR reversibel hemmen. Auch die Ausscheidung des 7-OH-MTX erfolgt über die Nieren. Sowohl MTX als auch 7-OH-MTX sind im sauren Milieu nur schwach löslich. Dabei ist 7-OH-MTX sechs- bis zehnmal weniger löslich als MTX. Methotrexat ist eine schwache Bicarbonsäure und trägt dazu bei, dass der pH-Wert bei steigender MTX-Urinkonzentration sinkt. Auch ein erhöhter Flüssigkeitsverlust des Patienten, z.B. durch häufiges Erbrechen, führt zu einem Absinken des pH-Wertes im Urin. Ab einem Schwellenwert von $\text{pH} < 5,5$ wird die Löslichkeit von MTX und 7-OH-MTX überschritten, es kommt zu einer Ausfällung in den Nierentubuli und in Folge zur Nephropathie mit verzögerter MTX-Clearance. Ein Kreislauf aus weiterer MTX-Ausfällung und Nierenschädigung entsteht und die Dauer sowie das Ausmaß der Organexposition gegenüber systemisch zirkulierendem, zytotoxischem MTX werden erhöht. Zusätzlich können durch eine direkte zytotoxische Wirkung von MTX und 7-OH-MTX auf die Zellen des Nierentubulus Nierenschädigungen hervorgerufen bzw. verstärkt werden (4, 9).

Bei Notfallpatienten mit toxischen MTX-Serumkonzentrationen werden, zusätzlich zur Calciumfolinat-(Leucovorin-) Therapie, extrakorporale Verfahren wie Hämofiltration, Hämodialyse oder Austauschtransfusionen eingesetzt. Diese invasiven Verfahren besitzen jedoch, neben einer mehrtätig erforderlichen Behandlungsdauer, weitere negative Begleiterscheinungen, wie das Risiko von Blutungen an der Katheteraustrittsstelle, Anämien, Thrombozytopenien sowie Hypokaliämien und schwere Hypophosphatämien. Zudem wird durch die Dialyse nicht nur MTX, sondern auch Calciumfolinat, und weitere im Rahmen einer onkologischen Behandlung notwendigen Medikationen aus dem Plasma entfernt. Zusätzliche Limitationen der Dialyseverfahren sind, dass bei vielen Patienten, trotz effektiver Hämodialyse, nach Beendigung des Verfahrens ein gravierender Wiederanstieg der MTX-Konzentrationen von 10 – 220 % zu verzeichnen ist, der auf einem zellulären MTX-Efflux beruht (Rebound-Effekt). Dies erfordert ergänzende (Dialyse-) Behandlungsschritte, die möglicherweise die Fortsetzung der HD-MTX und/oder den Erfolg der Krebstherapie gefährden. Auch sind die Mortalitätsraten bei Patienten, die zur Senkung des MTX-Spiegels eine Dialyse erhielten, mit 51 – 59 % relativ hoch (2, 6, 9, 13).

Glucarpidase

Bereits 1955 wurde beobachtet, dass bestimmte Bakterien Enzyme (Carboxypeptidasen) exprimieren, welche die Wirkung von Folsäure(-derivaten) und Folsäureanaloga wie MTX herabsetzen (10).

Glucarpidase auch bekannt als Carboxypeptidase G2 (CPDG₂) ist eines dieser Enzyme. Das dazugehörige, codierende Gen wurde ursprünglich aus dem Pseudomonas-Stamm RS-16 isoliert. Inzwischen wird es zu Herstellungszwecken rekombinant in Escherichia coli exprimiert und mittels anschließender Proteinaufreinigungsverfahren das Enzym Glucarpidase gewonnen. Glucarpidase hydrolysiert mit einer hohen Substratspezifität und einer hohen katalytischen Geschwindigkeit sowohl bei natürlich vorkommenden Folsäurederivaten als auch bei Folsäureanaloga wie MTX effektiv den carboxyterminalen Glutamatrester. Methotrexat wird durch Glucarpidase in die inaktiven, nicht-toxischen Metabolite Glutamat und DAMPA gespalten (siehe Abbildung 2-3). Ebenfalls Substrat der Glucarpidase ist der aktive und toxische MTX-Metabolit 7-OH-MTX, der zu Hydroxy-DAMPA (OH-DAMPA) inaktiviert wird. Die Elimination von DAMPA und OH-DAMPA erfolgt anschließend über die Leber (9, 12).



Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-3: Hydrolyse von MTX durch Glucarpidase

Wie aus Fallberichten und klinischen Studien hervorgeht, reduziert Glucarpidase nach einer intravenösen Einmalgabe die MTX-Konzentrationen im Plasma im Mittel innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung um > 95 % (14, 15).

Aufgrund des Molekulargewichts von 86 kD passiert Glucarpidase weder die Zellenmembran noch die Blut-Hirn-Schranke. Daher hat Glucarpidase keinen Einfluss auf die intrazellulären MTX- oder Calciumfolinat-Konzentrationen bzw. auf ihre Wirkungen. Um der intrazellulären MTX-Wirkung zu begegnen, ist deshalb auch nach einer Glucarpidase-Gabe und trotz sinkender MTX-Serumkonzentrationen eine weitere Behandlung mit Calciumfolinat angezeigt.

Allerdings ist der Zeitpunkt der Calciumfolinat-Verabreichung im Verhältnis zur Glucarpidase-Gabe von klinischer Bedeutung. Die Aufnahme von Calciumfolinat erfordert den aktiven Membrantransport, der bei einer hohen MTX-Serumkonzentration gesättigt ist. Nach Absenkung des MTX-Plasmaspiegels durch Glucarpidase wird die Sättigung aufgehoben, so dass Calciumfolinat die Membran passieren kann. Glucarpidase fördert daher die Aufnahme von Calciumfolinat in die Zellen. Gleichzeitig ist Calciumfolinat jedoch ebenfalls ein Substrat der Glucarpidase, und wird durch Glucarpidase gespalten, wenn beide Substanzen zeitlich kurz hintereinander verabreicht werden. Zwar hat Glucarpidase eine höhere Affinität für MTX mit einer Michaelis-Menten-Konstante (K_m) von 8 mM im Vergleich zu Calciumfolinat (K_m 120 mM) und dessen aktiver Metabolit (5-Methyl-Tetrahydrofolat, K_m 35 mM), aber *in vivo* sinkt die AUC_{0-3h} von Calciumfolinat um > 90% nach Verabreichung von Glucarpidase (3). Daher wird in der Regel Calciumfolinat in einem zeitlichen Abstand von zwei Stunden zu Glucarpidase verabreicht (1).

Allein hat Glucarpidase keinen Einfluss auf die Normalisierung der Nierenfunktionsstörung nach einer MTX-Toxizität, es vermittelt jedoch einen raschen Abbau einer sonst potenziell toxischen MTX-Serumkonzentration. In der Regel ist nur eine einmalige, intravenöse Anwendung von Glucarpidase in einer Dosis von 50 Einheiten/kg Körpergewicht erforderlich, die allgemein gut verträglich ist und keinen Einfluss auf weitere HD-MTX-Therapien hat. Insgesamt betrachtet stellt die Glucarpidase-Gabe daher eine Alternative in der Notfallbehandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten (in einem Alter ab 28 Tage) mit toxischen MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter Ausscheidung von MTX bzw. mit bestehendem Risiko einer MTX-Toxizität dar. In den USA ist Glucarpidase (Voraxaze®) bereits seit 2012 durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (3, 9, 10).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	11. Januar 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Informationen stammen aus der Fachinformation zu Glucarpidase (Voraxaze[®]) (1). Angaben zur Zulassungserteilung und zum Orphan Drug-Status wurden den der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumenten (Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission und European Medicines Agency/Committee for Orphan Medicinal Products (EMA/COMP) „Orphan Maintenance Assessment Report“) entnommen (16, 17)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Beschreibung der zugrundeliegenden Pathophysiologie von toxischen MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX bzw. einem bestehenden Risiko einer MTX-Toxizität erfolgte auf Grundlage von Primär- und Sekundärliteratur, die in einer orientierenden Literaturrecherche und einer Freihandsuche identifiziert wurde. Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Glucarpidase wurden die deutsche Fachinformation von Glucarpidase (Voraxaze®), öffentlich verfügbare Publikationen und die der Zulassung von Glucarpidase zugrunde liegenden Dokumente herangezogen.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Glucarpidase wurde der deutschen Fachinformation für Glucarpidase (Voraxaze®) entnommen (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. SERB SAS. Fachinformation - Glucarpidase (Voraxaze®) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 01/2022]. 2022.
2. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
3. 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. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61.
4. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*. 1978;41(1):36-51.
5. Jolivet J, Chabner BA. Intracellular pharmacokinetics of methotrexate polyglutamates in human breast cancer cells. Selective retention and less dissociable binding of 4-NH₂-10-CH₃-pteroylglutamate⁴ and 4-NH₂-10-CH₃-pteroylglutamate⁵ to dihydrofolate reductase. *J Clin Invest*. 1983;72(3):773-8.
6. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
7. Crom WR, and Evans WE. Methotrexate. In: Evans W, Schentag J, and Jusko W, editors. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd Edition ed. San Francisco: 1992. 29-1 to -42 p.
8. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baram J, Koizumi S, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76(3):907-12.
9. 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):427-39.
10. Green JM. Glucarpidase to combat toxic levels of methotrexate in patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:403-13.
11. Cavone JL, Yang D, Wang A. Glucarpidase Intervention for Delayed Methotrexate Clearance. *Ann Pharmacother*. 2014;48(7):897-907.
12. Widemann BC, Sung E, Anderson L, Salzer WL, Balis FM, Monitjo KS, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-N(10)-methylpterotic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(3):894-901.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Demiralp B, Koenig L, Kala J, Feng C, Hamlett EG, Steele-Adjognon 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;11:129-44.
14. 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.* 1997;15(5):2125-34.
15. Schwartz S, Borner K, Muller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, 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.* 2007;12(11):1299-308.
16. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report Voraxaze® (Glucarpidase). 2022.
17. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.1.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittel für seltene Leiden "Voraxaze - Glucarpidase" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2022.