

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glucarpidase (Voraxaze®)

SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko einer MTX-Toxizität in Deutschland für das Jahr 2022	26
Tabelle 3-2: Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko einer MTX-Toxizität in Deutschland für die Jahre 2022 bis 2027	28
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	31
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	48
Tabelle 3-12: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV pro Patient und Jahr	49
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	49
Tabelle 3-14 Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase	58
Tabelle 3-15: Glucarpidase-Gabe bei MTX-Kurzinfusions-Regime	58
Tabelle 3-16: EU-RMP -Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	63
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: MTX-Kristalle im Urin.....	13
Abbildung 3-2: Pharmakokinetisch gesteuerte Leucovorin-Rescue auf Basis der MTX-Plasmakonzentration nach einer HD-MTX-Therapie.	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AKI	akutes Nierenversagen (Acute Kindey Injury)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CF	Calciumfolinat
CF-Rescue	Calciumfolinat-Therapie
CIR	klinisch relevante Reduktion (clinical important reduction)
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAMPA	4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpteroinsäure
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
d. h.	das heißt
DHFR	Dihydrofolatreduktase
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage Renal Disease)

Abkürzung	Bedeutung
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
h	Stunde (hour)
Halbs.	Halbsatz
HAP	Herstellerabgabepreis
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)
IU	International Unit
i. v.	intravenös
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MwSt.	Mehrwertsteuer

Abkürzung	Bedeutung
µM	Mikromolar
µmol	Mikromol
MTX	Methotrexat
n	Anzahl (Größe der Stichprobe)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Osteosarkom
pH	pondus hydrogenii
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZNSL	Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
q h	quaque hora
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
sCr	Serumkreatinin (serum creatinine)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLCO1B1	solute Träger organische Anionen Transporter Familienmitglied 1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1)
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (standardized reporting of secondary data analyses)
u. a.	unter anderem
US	Vereinigten Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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).

Bei Glucarpidase handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (2).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudien (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Glucarpidase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2).

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) (3). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Glucarpidase vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.09.2021 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-211 (4)).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Glucarpidase wurde der aktuellen Fachinformation entnommen (1).

Für Glucarpidase wurde vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) am 11.01.2022 der Orphan Drug-Status bestätigt (2).

Informationen zum Beratungsgespräch nach §8 AM-Nutzen V mit dem G-BA beruhen auf der Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2021-B-211 (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report Voraxaze® (Glucarpidase). 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 04. November 2021, in Kraft getreten am 09. Dezember 2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-211. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

MTX-Therapien

Im Rahmen von Chemotherapien wird das Zytostatikum MTX seit den 1950er-Jahren, allein oder in Kombination mit anderen Präparaten, zur Behandlung von einer Vielzahl maligner onkologischer Erkrankungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten angewendet (1). Weiterhin kann MTX bei Autoimmunerkrankungen wie schweren Formen von Psoriasis vulgaris, rheumatoider und juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn oder Lupus erythematodes appliziert werden.

Je nach Anwendungsgebiet und Zielpopulation variiert die Dosierung und die Applikationsmethode. Zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen sind sehr niedrige Dosierungen von 2,5 bis 25 mg/Woche bzw. 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) vorgesehen. In Ausnahmefällen können auch höhere Dosierungen von 30 mg/Woche angewendet werden (2-4). Bei onkologischen Erkrankungen sind signifikant höhere Dosierungen als bei Autoimmunerkrankungen vorgesehen, daher stellen nicht-onkologische Anwendungsgebiete nicht Fokus dieses Dossiers dar.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen keine einheitlichen deutschen Leitlinien mit entsprechenden Definitionen zur Klassifikation von MTX-Therapien vor, aber gemäß der deutschen Fachinformationen werden diese in Abhängigkeit der verschiedenen onkologischen Indikationen und gebräuchlichen Dosierungsempfehlungen grundsätzlich in die drei Kategorien „niedrig“ „mittelhoch“ und „hoch“ eingeteilt (2, 5, 6). Herkömmlich niedrig dosierte MTX-Therapien mit Konzentrationen von < 100 mg/m² KOF pro Woche werden zur Behandlung von z. B. malignen Trophoblastentumoren oder Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs angewandt. Mittelhoch dosierte Therapien mit MTX-Konzentrationen von 100 bis 1.000 mg/m² KOF, sind bei u. a. Blasenkrebs, Brustkrebs, Darmkrebs oder Weichteilsarkome indiziert. Je nach Definition werden > 500 mg/m² KOF bzw. > 1.000 mg/m² KOF als hochdosiert angesehen (2, 5-7). Hochdosiertes MTX (HD-MTX) wird vorrangig bei Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL), Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), Osteosarkomen (OS) oder Primären Lymphomen des zentralen Nervensystems (PZNSL) eingesetzt (2, 7, 8).

Die primären Zielsetzungen von HD-MTX-Therapien sind die Erhöhung der MTX-Konzentrationen in pharmakologisch restriktiven Organen (z. B. zentrales Nervensystem (ZNS) und Hoden), aber auch die Erhöhung der sowohl aktiven als auch passiven zellulären MTX-Aufnahme in resistente Tumorzellen. Weiterhin sollen durch HD-MTX intrazelluläre Resistenzmechanismen überwunden und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung berücksichtigt werden (8). Gemäß Fachinformationen und Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist MTX in Deutschland zur Behandlung von ALL, Chronisch Lymphatischer Leukämie, NHL, OS, Chorionkarzinomen, Meningeosis Leucaemica, Harnblasenkrebs, Brustkrebs, Karzinome im Kopf-Hals-Bereich und Maligne Trophoblastentumore zugelassen bzw. darf als Off-Label-Therapie appliziert werden (9, 10).

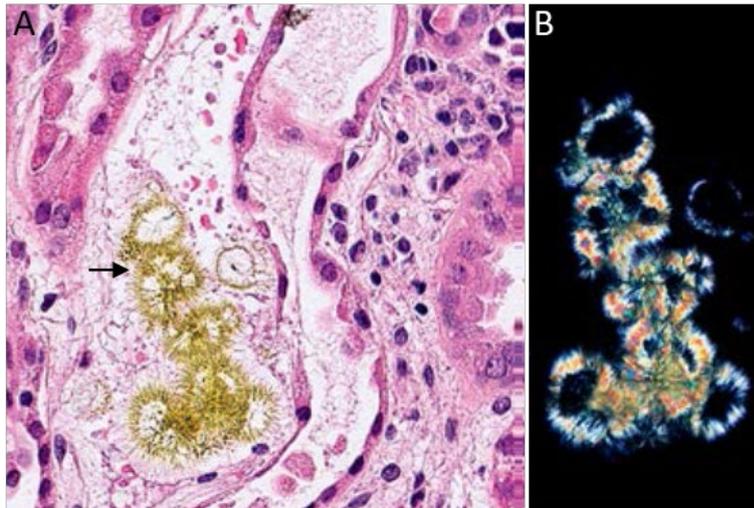
Wirkmechanismus MTX

MTX gelangt primär durch ein spezifisches Zellmembran-Transportmolekül, den sogenannten Folattransporter 1, bei hohen Dosierungen aber auch durch passive Diffusion, in die Zellen. Intrazellulär wird es polyglutamiert und inhibiert als strukturelles Folsäure-Analogon antagonistisch das Enzym Dihydrofolatreduktase (DHFR). Durch die kompetitive Inhibierung der DHFR kann Dihydrofolat nicht mehr zu Tetrahydrofolat umgewandelt werden und die De-novo-Synthese von Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA), sowie Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) wird unterbunden. Infolgedessen sind exponierte Zellen nicht mehr in der Lage Proteine zu bilden, sich zu teilen und zu wachsen. Dies hat zur Konsequenz, dass betroffene Zellen in Apoptose (den programmierten Zelltod) übergehen. Insbesondere sich schnell teilende Zellen sind am meisten von MTX betroffen. Dazu zählen primär Krebszellen, aber auch die der Darm- und Mundschleimhaut, des Knochenmarks, sowie die der Milz (7).

MTX-Toxizität

Insbesondere HD-MTX-Therapien sind mit starken Nebenwirkungen verbunden, die sich u. a. als Organschäden manifestieren, oder zur Unterbrechung der Krebsbehandlung bis hin zu gelegentlicher Mortalität führen können (7, 8). Die Mortalität im Zusammenhang mit unbehandelter HD-MTX-Toxizität liegt bei etwa knapp 1 bis 5 % (11, 12). Dabei resultieren Todesfälle in der Regel aus schwerer Myelosuppression mit Sepsis, Blutungen oder Nierenversagen (13).

Die entscheidenden Faktoren für die Ausprägung und Häufigkeit einer MTX-induzierten Zytotoxizität sind nicht nur die Wirkstoffkonzentration, sondern auch die Dauer der Exposition. So können millimolare Konzentrationen ($> 1.000 \mu\text{M}$) von MTX über Minuten oder Stunden zu akuter Nieren-, ZNS- und Lebertoxizität führen, während Konzentrationen von 50 bis $100 \mu\text{M}$ über mehr als 24 bis 48 h hämatologische und gastrointestinale Toxizität hervorrufen (8). Eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen scheinen die primären Faktoren zu sein, die das Ausmaß der systemischen Toxizität und der Gewebeschäden bestimmen (8, 12, 14).



Quelle: adaptiert nach Garneau et al. 2015 (15)

Abbildung 3-1: MTX-Kristalle im Urin.

(A) Lichtmikroskopische Aufnahme eines Nierenschnitts gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin. Kristallablagerungen sind mit einem Pfeil gekennzeichnet. (B) Polarisiertes lichtmikroskopisches Bild von MTX-Kristallen im Urin.

Ausgangspunkt der HD-MTX induzierten Toxizität stellt in der Regel eine Nierenschädigung in Form einer Nephrotoxizität dar. Die Inzidenz von Nephrotoxizität variiert je nach Krebsart, Alter und Risikofaktoren des Patienten, der MTX-Dosis, sowie des Behandlungsschemas. So entwickeln etwa 2 bis 12 % der mit HD-MTX behandelten Erwachsenen und < 4 % pädiatrische Patienten ein akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) infolge einer vorangegangenen Nephrotoxizität (7, 11, 16, 17). Diese entsteht durch eine Kristall-induzierte Nephropathie, welche auftritt, wenn sich MTX und seine Metaboliten in den Nierentubuli aufgrund von saurem Urin ($\text{pH} < 5,5$) und MTX-Konzentrationen von $> 2.000 \mu\text{M}$ ablagern (Abbildung 3-1) (7). Initial manifestiert sich die Kristall-induzierte Nephropathie zunächst als asymptotische Erhöhung der MTX-Plasmakonzentration sowie des Serumkreatinins (serum creatinine, sCr) und schreitet konsekutiv zu tubulärer Nekrose mit schweren Nierenschäden voran. MTX kann zudem die Bildung freier Sauerstoffradikale in der Niere induzieren und somit zusätzliche zelluläre Schäden verursachen (7). Die Langzeitfolgen eines HD-MTX-induzierten AKI sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Grundsätzlich ist es aber wahrscheinlich, dass in Folge einer solchen Schädigung ein Nephronverlust auftritt und, wie bereits in anderen Modellen eines AKI gezeigt wurde, zu einer nachfolgenden chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) führt (18).

Da ca. 70 bis 90 % des MTX über die Nieren ausgeschieden wird, bleiben in Folge des AKI zudem toxische MTX-Konzentrationen im Blutplasma über einen langen Zeitraum stark erhöht. Hierdurch steigt das Risiko für systemische Toxizität und zusätzliche Symptome stark an (7, 8, 11, 12, 19). Hierzu gehören neben Myelosuppression auch Mukositis, Hepatotoxizität und in schweren Fällen Multiorganversagen (7, 8, 12). Eine orale Mukositis kann zudem durch die Zerstörung der epithelialen Barriere der Mundschleimhaut das Infektionsrisiko erhöhen, aufgrund des häufig sehr schmerzhaften Charakters den Einsatz von Opioiden bedingen und zu Verzögerungen in der Chemotherapie führen. Bei etwa 10 bis 30 % der Patienten tritt trotz des Einsatzes geeigneter Antiemetika durch Irritation oder Schädigung des Gastrointestinaltrakts Erbrechen auf (7). Gastrointestinale Mukositis, insbesondere des Grades IV, stellt einen onkologischen Notfall dar. Die Schädigung des Darmepithels kann wie bei der oralen Mukositis das Infektionsrisiko erhöhen und die Chemotherapie verzögern, zudem aber auch die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung erfordern und sogar zum Tod des Patienten führen (7).

Das Risiko eine akute Neurotoxizität zu entwickeln, liegt bei einer antileukämischen HD-MTX-Therapie im Bereich von etwa 3 bis 5 %. In bis zu 15 % der HD-MTX-Zyklen berichten Patienten über transiente Störungen des ZNS und bei einer Untergruppe von betroffenen Personen können signifikante Symptome wie Krampfanfälle, Blindheit oder Hemiparesen beobachtet werden (7). Weiterhin können HD-MTX-Therapien vorübergehende Hepatotoxizität auslösen, die in bis zu etwa 60 % der MTX-Zyklen zu einer reversiblen chemischen Hepatitis und in bis zu 25 % der Behandlungen zu einer Hyperbilirubinämie führen (7). In seltenen Fällen treten zudem chemische Bindehautentzündungen, Dermatitis oder pulmonale Toxizitäten auf (7, 12).

3.2.1.2 Risikofaktoren für MTX-induzierte Toxizitäten

Zu einem der wichtigsten Risikofaktoren für ein MTX-induziertes AKI gehört ein allgemeiner Flüssigkeitsverlust. Ursächlich hierfür können u. a. Therapie-bedingtes Erbrechen, Durchfall, Nebenniereninsuffizienz oder ein renales Salzverlustsyndrom sein (20). In Folge des Flüssigkeitsverlust kommt es zur Reduktion des intravaskulären Volumens mit anschließender renaler Hypoperfusion (Abnahme des Blutflusses) und verminderter Urin- und somit MTX-Ausscheidung. Durch den Flüssigkeitsverlust erfolgt zudem eine Ansäuerung des Urins, welche, wie zuvor erwähnt, bei einem pH-Wert von $< 5,5$ die Ausfällung von MTX-Kristallen begünstigt. Auch Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und Medikamenten, wie z. B. hochdosiertem Vitamin C oder Protonenpumpeninhibitoren können eine Ansäuerung des Urins und somit eine Bildung von MTX-Kristallen induzieren. Intrarenale Kristallbildung wiederum kann zu direkter toxischer Schädigung des Nierentubulusepithels, Tubulusobstruktion oder Hypoperfusion durch afferente arterioläre Vasokonstriktion führen, die, jeweils unabhängig voneinander, ein AKI verschlechtern können (7). Auch die Einnahme von z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), bestimmten Antibiotika oder Fibraten während einer HD-MTX-Therapie, beeinträchtigt die Ausscheidung von MTX und verstärkt konsekutiv sowohl renale als auch systemische Toxizitäten.

Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor stellen bereits im Vorfeld der Therapie bestehende Nierenfunktionsstörungen dar. So leiden bis zu 60 % aller erwachsener Krebspatienten unter eingeschränkter Nierenfunktion, wodurch sich das Risiko für ein AKI grundsätzlich erhöht. Generell sind bereits bestehende Nephropathien mit substanzialer MTX-Toxizität assoziiert (7). Auch wenn keine Schwellenwerte für Kreatinin-Clearance (creatinine clearance, CrCl) festgelegt worden sind, gelten Werte von 50 bis 60 ml/min als obere Grenze für eine etwaige Dosisreduktion und 10 bis 30 ml/min als obere Grenze für eine Unterbrechung der HD-MTX-Therapie (7).

Zusätzliche Risikofaktoren für ein MTX-induziertes AKI sind vorbestehende und durch frühere Medikamentenintoxikationen-induzierte Nephropathien, Tumor-bedingte Stoffwechselstörungen, Begleiterkrankungen und fortgeschrittenes Alter. Bei über 40-jährigen Patienten sollte gemäß deutscher Leitlinie zur Therapie von OS wegen erhöhter Komplikationsgefahr gegebenenfalls primär auf HD-MTX verzichtet werden (21). Allerdings ist auch bei älteren Patienten eine HD-MTX Chemotherapie möglich, wenn die Nierenfunktion dies zulässt (22). Grundsätzlich tritt eine HD-MTX-induzierte Nephrotoxizität häufiger bei älteren Patienten auf, da Erwachsene HD-MTX nicht so gut wie Kinder tolerieren (11). Weiterhin konnte in einer Studie von Schwartz et al. beobachtet werden, dass etwa 60 % betroffener Patienten mit einem Body Mass Index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ein HD-MTX induziertes AKI aufwiesen (23). Aber auch genetische Faktoren, wie z. B. Hyperhomocysteinämie mit gleichzeitigem relativen oder absoluten Folatmangel, können eine Rolle spielen (7). Studien konnten z. B. zeigen, dass Polymorphismen (DNA-Sequenzvariationen) im Hepatozyten-assoziierten Gen SLCO1B1 die Elimination von MTX beeinflussen und somit das Risiko für ein AKI erhöhen (7). Auch Tumorresektionen mit einhergehender HD-MTX-Therapie stellen einen potenziellen Risikofaktor. In Postoperativ entstandenen Pleura-, Peritoneal- oder Herzergüssen können entstandene MTX-Akkumulationen zu einer verzögerten Ausscheidung und einem erhöhten Risiko für eine systemische Toxizitäten führen (7).

Zusammenfassend besteht eine Vielzahl potenzieller Symptome und Risikofaktoren, die sowohl eine frühzeitige als auch genaue Diagnostik zur Identifizierung und Prävention von HD-MTX-induzierten Toxizitäten erfordert.

3.2.1.3 Diagnostische Verfahren

Die Dokumentation der Nierenfunktion vor der Verabreichung von HD-MTX und die Überwachung des sCr vor und nach der HD-MTX-Infusion sind obligatorisch, um eine HD-MTX-induzierte Nierenfunktionsstörung und daraus resultierende systemische Toxizitäten so früh wie möglich zu erkennen (11). Darüber hinaus sollte die MTX-Plasmakonzentrationen während jedes Therapiezyklus engmaschig überwacht werden, um eine Verzögerung der MTX-Elimination zu erkennen (7).

Die renale Entgiftungs- bzw. Klärleistung und somit die Funktionalität der Niere kann direkt über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) oder indirekt durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) bzw. die CrCl ermittelt werden. Die GFR beschreibt die Durchflussrate der gefilterten Flüssigkeit durch die Nieren und die CrCl das Volumen des Blutplasmas, welches pro definierte Zeiteinheit von Kreatinin befreit wird. Bei der eGFR- und CrCl-Methode wird das sCr, ein im Blutserum und Urin natürlich vorkommendes Stoffwechselprodukt, als biochemischer Marker verwendet (24).

Je höher der sCr-Wert und je geringer die GFR bzw. eGFR oder CrCl, desto stärker ausgeprägt sind die Einschränkungen der Nierenfunktionen (24, 25). Ein Anstieg des sCr innerhalb von 24 bis 36 h um $> 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung mit HD-MTX hat eine moderate Sensitivität von 0,32 und eine hohe Spezifität von 0,99 für die Vorhersage einer verzögerten MTX-Elimination (11). Ein Anstieg des sCr um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h bzw. um das $\geq 1,5$ -fache gegenüber Baseline ist gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und den Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) mit der Entstehung eines AKI assoziiert (25, 26).

Im Rahmen einer HD-MTX-induzierten Toxizität ist sCr häufig ein inadäquater Marker für die frühzeitige Identifizierung eines AKI, da ein Kreatinin-Anstieg deutlich verzögert sein und vom Zeitpunkt einer beginnenden Nierenschädigung abweichen kann. Alternativ kann die MTX-Plasmakonzentration bzw. die MTX-Elimination auf ein HD-MTX-induziertes AKI oder Toxizität hinweisen, bevor eine signifikante Veränderung des sCr vorliegt (11). Die Überwachung der Nierenfunktion wird durch eine erhebliche Variabilität der MTX-Elimination zwischen und innerhalb von Patienten bei verschiedenen Therapiezyklen erschwert. So kann die MTX-Elimination auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einer HD-MTX-Infusion in Abhängigkeit der Dosis, Infusionszeit und dem Alter des Patienten um das 10-fache schwanken (11). Aufgrund dieser erheblichen Schwankungen weichen Literaturangaben in Bezug auf potenziell toxische MTX-Schwellenwerte und entsprechender Behandlungsbedürftigkeit teilweise voneinander ab.

Mit Hilfe serieller Messungen der MTX-Plasmakonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Ende der Infusion kann eine erwartete MTX-Ausscheidungskurve berechnet werden. Dabei gilt eine MTX-Elimination beispielweise als verzögert, wenn die MTX-Plasmakonzentration größer als zwei Standardabweichungen (standard deviations, SD) gegenüber der mittleren, für die verabreichte MTX-Dosis spezifischen MTX-Werte, abweicht. Im Allgemeinen berichtete Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen, oberhalb derer sich Toxizitäten entwickeln können, liegen bei etwa 5 bis 10 μM , ≥ 1 μM und $\geq 0,1$ μM nach 24, 48 bzw. 72 h nach dem Ende der MTX-Infusion (12).

In einer internationalen Konsensus-Leitlinie zur Anwendung von Glucarpidase bei Patienten mit HD-MTX-induzierter AKI und verzögerter MTX-Elimination wurden entsprechende Schwellenwerte in einen Zeit- und Dosis-abhängigen Kontext gesetzt (11). Auch wenn die Konsensus-Leitlinie klar definierte MTX-Werte in Abhängigkeit von der MTX-Dosis und der Zeit nach der MTX-Verabreichung vorgibt, wird nicht jede Patientenpopulation bzw. MTX-Dosis berücksichtigt, bei derer das Risiko für ein AKI oder eine Toxizität besteht. Sie entspricht zudem nicht in jedem Punkt den lokalen europäischen Behandlungsprotokollen. Darüber hinaus enthält die Konsensus-Leitlinie keine relevanten Informationen für Patienten, die MTX-Dosen von $< 8 \text{ g/m}^2 \text{ KOF}$ für $< 6 \text{ h}$ erhalten, ein Dosierungsschema, das für PZNSL verwendet wird. Daher werden von Einrichtungen, wie bei den Krankenhäusern des University College London, zusätzliche Schwellenwerte für die MTX-Plasmakonzentration in Betracht gezogen (27). Die Behandlungsschemata mit HD-MTX sind sehr vielfältig und es ist daher schwierig, eine Reihe von Kriterien aufzustellen, die allen Behandlungsprotokollen und der Fachinformation Rechnung tragen.

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. In der Fachinformation von Glucarpidase gelten Patienten u. a. bei MTX-Plasmakonzentrationen, die höher sind als 2 SD von der mittleren erwarteten MTX-Ausscheidungskurve, behandlungsbedürftig, um die Risiken für ein AKI und systemische Toxizität zu minimieren. Die weiteren, in der Fachinformation genannten MTX-Schwellenwerte, bei denen Therapie mit Glucarpidase indiziert ist, stimmen dabei mit denen der Konsensus-Leitlinie und den lokalen europäischen Behandlungsprotokollen überein (10).

Ergänzend müssen auch die Menge der Urinausscheidung, sowie der pH-Wert des Urins überwacht werden. So sollte die Urinausscheidung bei einer HD-MTX-Therapie $> 2,5 \text{ l/m}^2$ pro Tag betragen. Zudem verringert sich die Löslichkeit von MTX um das fünf- bis zehnfache bei einem Abfall des pH-Werts von sieben auf sechs (7, 11). Beide Faktoren können, wie bereits erwähnt, die Ausfällung von MTX in den Nierentubuli signifikant begünstigen und das Risiko für eine kristall-induzierte Nephropathie mit konsekutivem AKI erhöhen (7, 11). Die Berücksichtigung von Leberparametern wie Bilirubin, typischen Anzeichen einer MTX-Toxizität wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, oder auch die regelmäßige (zweimal tägliche) Untersuchung der Schleimhäute auf Anzeichen von Entzündungen, können als unterstützende diagnostische Maßnahmen fungieren (2, 4, 7, 11).

3.2.1.4 Therapeutische Optionen zur Prävention und Behandlung von HD-MTX-Toxizitäten

Um potenzielle HD-MTX-induzierte Toxizitäten zu verhindern bzw. bereits etablierte Toxizitäten zu behandeln, werden Therapie-begleitende Maßnahmen, wie eine kontinuierliche Überwachung des sCr, serielle Messungen der MTX-Plasmakonzentration, die Alkalisierung des Urins, Hyperhydratation und eine Calciumfolinat (CF)-Therapie (CF-Rescue) durchgeführt. Bei stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen können zudem mechanische Filtrations- und Dialysetechniken angewandt werden. Eine klinisch relevante Reduktion (clinical important reduction, CIR) der MTX-Konzentration, welche auch als Endpunkt in klinischen Studien verwendet werden kann, wird als $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ definiert. Grundsätzlich sollten alle Therapien so lange durchgeführt werden, bis die MTX-Plasmakonzentration den angestrebten Zielbereich von etwa 0,05 bis 0,1 μM erreicht hat (7, 11, 28, 29).

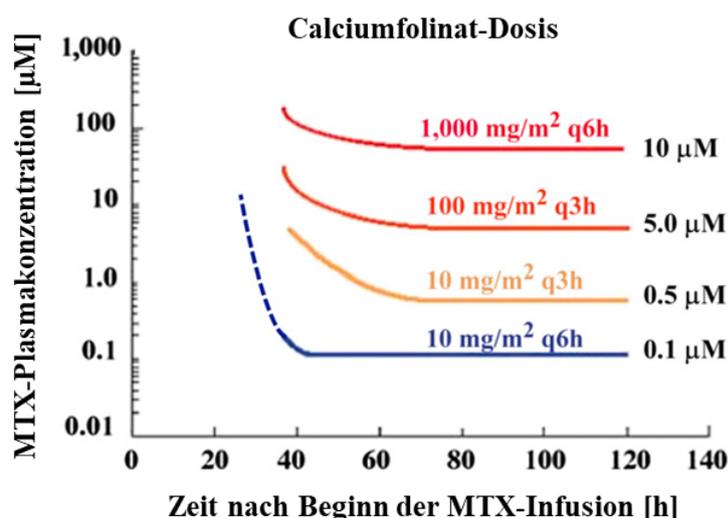
Da MTX wie bereits erwähnt zu etwa 70 bis 90 % über die Nieren eliminiert wird und Flüssigkeitsmangel ein Risikofaktor für ein MTX-induziertes AKI darstellt, ist eine strikte Überwachung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung während und nach der Verabreichung von MTX empfohlen. Zur Förderung hoher Harnflussraten werden daher isotonische Infusionslösungen appliziert (7, 17, 30). Bei pädiatrischen Patienten wird in verschiedenen Protokollen eine mindestens zwei- bis vierstündige Hyperhydratation mit 100 bis 150 ml/m² KOF vor Beginn der HD-MTX-Therapie durchgeführt und kann bis zum Erreichen nicht-toxischer MTX-Plasmakonzentrationen fortgesetzt werden (7, 17, 30). Bei erwachsenen Patienten werden häufig Flüssigkeitsraten von etwa 150 bis 300 ml/h und bis zu einer Gesamtmenge von zwei Litern vor Beginn der HD-MTX-Infusion verabreicht. Dabei wird empfohlen die Flüssigkeitszufuhr für etwa 24 bis 48 h nach Beginn der HD-MTX-Therapie aufrechtzuerhalten (7, 12).

Obwohl MTX und seine Metabolite als auch 4-Deoxy-4-Amino-N10-Methylpteroinsäure (DAMPA) sind bei einem sauren pH-Wert schlecht löslich. Infolgedessen ist die Alkalisierung des Urins zwingend erforderlich, um die intratubuläre Kristallbildung und Ausfällung von MTX zu minimieren. Der Urin sollte vor und während der Verabreichung von MTX stündlich überwacht und unter Verwendung Natriumbicarbonat-haltiger (40 mmol/l) Infusionslösungen auf einen pH-Wert von ≥ 7 eingestellt werden (7, 17, 30). Erfolgt nach Ende der MTX-Therapie ein Abfall des pH-Werts auf 6,5 wird Natriumbicarbonat in einer Dosis von 12,5 mmol/m² KOF und bei Wert von $< 6,5$ eine Dosis von 25 mmol/m² empfohlen (7). Bei Patienten mit Alkalose und gleichzeitig inadäquater Alkalisierung des Urins, kann Acetolamid (250 bis 500 mg per oral viermal täglich) eingesetzt werden. Mit Hilfe dieses Carbonsäureanhydrasehemmers erfolgt eine Alkalisierung des Urins durch eine Steigerung der renalen Ausscheidung von Wasser, Bicarbonat, und Natrium, ohne gleichzeitig den pH-Wert des Blutes zu erhöhen (7).

In der HD-MTX-Therapie ist CF-Rescue, unabhängig von weiteren therapeutischen Maßnahmen und auch ohne etwaige Ausprägung von MTX-induzierten Toxizitäten, zwingend notwendig. Calciumfolinat ist eine natürlich vorkommende, reduzierte Form der Folsäure und dient als eine alternative Quelle für Tetrahydrofolat. Es konkurriert mit MTX um den Zelleintritt, sowie der Polyglutamatierung und wirkt so der MTX-Toxizität entgegen (7, 31).

In Abhängigkeit von individueller Art und Dosierung der HD-MTX-Therapie, dem Auftreten von Symptomen einer Toxizität und der Exkretionsfähigkeit des Patienten sollte CF je nach Literaturangaben 12 bis 24 jedoch spätestens 42 h nach Beginn der MTX-Infusion verabreicht werden. Die Verabreichung sollte während der folgenden 72 h alle 6 h je nach Behandlungsprotokoll in einer Dosis von 6 bis 50 mg/m² KOF erfolgen. Grundsätzlich richtet sich die Dosis und das Dosierungsintervall allerdings nach dem Messzeitpunkt und der bestehenden MTX-Plasmakonzentration. Je höher die verbliebene MTX-Konzentration und je später der Zeitpunkt nach Beginn der MTX-Infusion ist, desto höher sind empfohlenen Dosen. Auch wenn es keine offiziell etablierten Leitlinien gibt, gelten im deutschen Fachkontext drei grundlegende Schwellenwerte. Beträgt die MTX-Plasmakonzentration 48 h nach Start der MTX-Anwendung $\geq 0,5 \mu\text{M}$, $\geq 1 \mu\text{M}$ bzw. $\geq 2 \mu\text{M}$, sind 15, 100 bzw. 200 mg/m² KOF CF indiziert (28, 29). Zudem werden pharmakokinetisch-geleitete Nomogramme verwendet, anhand derer für verschiedene Zeitpunkte und MTX-Konzentrationen die entsprechende CF-Dosis ermittelt werden kann (Abbildung 3-2).

Zu den aktuellen Behandlungsoptionen für Patienten, bei denen sich die MTX-Plasmakonzentration trotz der aufgezählten Maßnahmen auf einem gefährlich hohen Niveau verbleibt, gehören, neben einer hochdosierten CF-Rescue mit Dosierungen von bis zu 1.000 mg/m² KOF, auch mechanische Methoden. Dazu gehören u. a. Hämo- und Peritonealdialyse, Hämo- und Perfusion, Plasmaaustausch oder Aktivkohle-Hämo- und Perfusion. Durch diese extrakorporalen Techniken kann MTX mit Hilfe von Membranen unter Ausnutzung von Diffusion und Osmose oder mit Hilfe von Filtern aus dem Blutkreislauf entfernt werden (12, 32-34). Weiterhin kann unter Verwendung von enteralen Bindemitteln wie per oral appliziertem Cholestyramin die Elimination von MTX über den enterohepatischen Kreislauf erhöht werden (11).



Quelle: Adaptiert nach Howard et al. 2016 (7)

Abbildung 3-2: Pharmakokinetisch gesteuerte Leucovorin-Rescue auf Basis der MTX-Plasmakonzentration nach einer HD-MTX-Therapie.

In Farbe sind die empfohlenen Leucovorin-Dosen basierend auf der MTX-Plasmakonzentration zu jedem Zeitpunkt nach Beginn der MTX-Infusion angegeben. Wenn die MTX-Plasmakonzentration z. B. in Stunde 60 100 μM beträgt, liegt sie über der roten Linie und die empfohlene CF-Dosis wäre 1.000 mg/m^2 KOF alle sechs Stunden.

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Die in dem vorliegenden Abschnitt beschriebene 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 (10).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Glucarpidase ist für die Behandlung von toxischen MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, indiziert und wurde am 11.01.2022 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt (35).

Bei der Anerkennung des OD-Status eines Arzneimittels werden neben der Seltenheit und dem Schweregrad der Erkrankung auch der Mangel an bestehenden Therapieoptionen berücksichtigt. Der hohe Bedarf an neuen und alternativen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wird daher bereits durch die Zuteilung des OD-Status von Glucarpidase deutlich.

Patienten mit HD-MTX-induzierter Toxizität sind einem erhöhten Risiko für Langzeitfolgen ausgesetzt

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. Bereits in den 1970er Jahren legten klinische Daten nahe, dass eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen die primären Faktoren sind, welche das Ausmaß der durch MTX verursachten Gewebeschäden und potenzielle Langzeitfolgen bestimmen (14).

Eine Meta-Analyse von 13 Kohortenstudien, die die langfristigen renalen und nicht-renalen Ereignisse bei Patienten mit einem AKI aufgrund beliebiger Ursache untersuchte, ergab, dass sich in Folge eines AKI das Risiko für eine CKD und einer Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage Renal Disease, ESRD) signifikant erhöhte. Grundsätzlich wiesen dabei Patienten mit dem schwersten AKI auch das höchste Risiko für eine CKD oder ESRD auf. Zudem war die Mortalitätsrate gegenüber Patienten ohne entsprechendes Ereignis etwa doppelt so hoch. Ein AKI war weiterhin mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und kongestivem Herzversagen verbunden (36). Diese Daten werden durch eine kürzlich erschienene Einzelzentrumsstudie aus Spanien gestützt, die 360 vollständig genese Patienten eines AKI mit nicht-schwerem Verlauf nachverfolgte. Innerhalb von vier Jahren entwickelte fast jede fünfte Person (18,3 %) mit einem AKI eine CKD. Die Mortalitätsrate war für CDK-Patienten im selben Zeitraum mit 25,3 % mehr als viermal und die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Vorfalls mit 62,7 % fast dreimal so hoch wie für Patienten ohne entsprechendes Ereignis (37). In einer aktuellen Meta-Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass im Kontext von Krebstherapien das Auftreten eines AKI bei betroffenen Patienten das progressionsfreie Überleben signifikant reduzierte (38).

Aktuell fehlen Medikamente zur adäquaten Behandlung von HD-MTX-induzierter Toxizität

Die gegenwärtige Standardversorgung bei HD-MTX-Therapien zeichnet sich zunächst primär durch einen präventiven Charakter aus. Mit Hilfe der Überwachungen des sCr und dessen Ausscheidung, serieller Messungen der MTX-Plasmakonzentrationen, Hyperhydratation, Alkalisierung des Urins oder CF-Rescue sollen etwaige HD-MTX-induzierte Toxizitäten vermieden oder zumindest auf ein Minimum begrenzt werden. Aber trotz adäquater Anwendung dieser zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erleiden Patienten eine HD-MTX-induzierte Toxizität, die mit AKI und Multiorganschäden einhergehen oder zur Unterbrechung lebensrettende Krebstherapien führen können und mit einem erhöhten Risiko für Langzeitfolgen verbunden sind.

Zudem stehen Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, sowie bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung.

Seit über 30 Jahren stellt CF einen Eckpfeiler bei HD-MTX-Therapien dar und wirkt als alternative Quelle für intrazelluläre Tetrahydrofolate und Chemoprotektivum kompetitiv den zytostatischen Eigenschaften von MTX entgegen. Grundsätzlich muss aber der richtige Zeitpunkt und die richtige Dosierung einer CF-Rescue sorgfältig definiert werden. Einerseits erhöht sich das Risiko für MTX-induzierte Toxizität, falls das CF-Rescue zu spät eingeleitet wird, andererseits kann durch die neutralisierende Wirkung gegenüber MTX der Erfolg der Krebstherapie stark beeinträchtigt werden (7, 11, 28, 29, 39). Darüber hinaus sollten sehr hohe CF-Dosen vermieden werden, die ähnlich wie bei einer zu frühen Verabreichung, ebenfalls das Ergebnis der Chemotherapie negativ beeinflussen können. So wurde bei pädiatrischen Patienten mit ALL und OS über Behandlungsversagen in Verbindung mit Over-Rescue (Überdosierung) berichtet (11).

Aufgrund des Prinzips der kompetitiven Hemmung sind zudem proportional höhere Konzentrationen von CF erforderlich, wenn die MTX-Konzentration infolge verzögerter MTX-Elimination ansteigt bzw. auf einem sehr hohen Niveau verweilt. Bei hohen MTX-Konzentrationen ($> 10 \mu\text{M}$ für mehr als 48 h) ist CF weniger wirksam, da der Folattransporter 1 – das relevante Zellmembran-Transportmolekül – von MTX überflutet wird und CF nicht mehr effektiv in die Zellen eindringen kann.

Ein weiterer entscheidender Nachteil des hochdosierten CF-Rescue ist die langsame Rekonvaleszenz bis unkritische MTX-Konzentrationen erreicht werden. Zwei retrospektive Studien untersuchten Aufzeichnungen von insgesamt 94 Patienten eines Krankenhauses mit MTX-Plasmakonzentrationen ≥ 10 -fach des toxischen Wertes zu 24, 48 oder 72 h nach Ende der HD-MTX-Therapie. Betroffene Personen erhielten im Median pro Tag 1.000 mg/m^2 KOF CF. Trotz dieser sehr hohen Dosierung, sowie adäquater Hydratation und Alkalisierung des Urins, wurden im Median neun bis elf Tage, bei einigen Patienten sogar 19 Tage benötigt, bis sichere MTX-Plasmakonzentrationen von $< 0,1 \mu\text{M}$ erreicht werden konnten (40, 41).

Durch die sehr stark verzögerte MTX-Elimination werden Organsysteme über einen langen Zeitraum einer Toxizität ausgesetzt, infolge derer die Wahrscheinlichkeit für Morbidität, Langzeitfolgen und Mortalität ansteigen. Grundlage für die langsame Rekonvaleszenz und gleichzeitig eines der Hauptprobleme des CF-Rescue besteht darin, dass CF keine enzymatische Aktivität aufweist und MTX nicht in unschädliche Derivate metabolisieren kann. Somit werden MTX-Akkumulationen in den Nierentubuli, sowie daraus resultierende Kristallnephropathien als die primäre Ursache für ein AKI nicht behandelt. Entsprechend kann CF den therapeutischen Bedarf insbesondere bei Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und akuter Nephrotoxizität nicht adäquat decken.

Zu den aktuellen Behandlungsoptionen für Patienten, bei denen der MTX-Plasmakonzentration auf ein kritisches Niveau ansteigen und ein AKI apparent ist, gehören auch mechanische Methoden, wie verschiedene Dialyse- oder Filtrationsverfahren. Grundsätzlich kann MTX mit Hilfe dieser Techniken im Gegensatz zum CF-Rescue aus dem Körper betroffener Patienten eliminiert werden. Ein hierzu 2004 veröffentlichter Literatur-Review betrachtete den Einsatz mechanischer Methoden, die zwischen 1980 und 2002 zur Behandlung von HD-MTX-induzierter Nephrotoxizität bei Patienten mit OS angewandt wurden. Dabei konnte festgestellt werden, dass High-Flux-Hämodialyse und Hämodiafiltration die effektivsten Methoden der extrakorporalen MTX-Elimination sind. Damit behandelte Patienten erreichten im Median eine ca. 75 bis 82 %-ige Reduktion der MTX-Plasmakonzentration (42).

Ein wesentliches Problem bei mechanischen Verfahren stellt jedoch der ausgeprägte Rebound-Effekt („Rückschlag“) dar, denn nach dem Ende der Behandlung stiegen die MTX-Werte dieser Patienten wieder um 43 % bzw. über 50 % an, wodurch erneut ein kritisches MTX-Niveau erreicht wurde. Aber auch Zunahmen von 90 bis 100 % gegenüber den Werten vor Beginn der Dialyse konnten in verschiedenen Studien beobachtet werden (12, 42).

Ein weiterer grundlegender Nachteil mechanischer Methoden besteht im hohen Zeitaufwand. In der erwähnten Literaturübersicht wurden dialysebasierte Methoden häufig mehrfach täglich und bis zu 14 Tage lang eingesetzt. Die High-Flux-Hämodialyse war bei den untersuchten Methoden mit Abstand am schnellsten und pro Sitzung im Median innerhalb von vier Stunden (Spanne 4 bis 12 h) abgeschlossen. Jedoch wurden in den untersuchten Studien insgesamt knapp 4 bis 6 Tage benötigt, bis sichere MTX-Plasmakonzentrationen erreicht werden konnten (43-45).

Zudem sind mechanische Methoden durch einen invasiven Charakter gekennzeichnet, der insbesondere bei kritisch kranken Krebspatienten verstärkt zu Komplikationen führen kann.

Dazu gehören ein erhöhtes Risiko für

- Elektrolytanomalien
- Anämie
- Blutungen an der Katheteraustrittsstelle
- Thrombozytopenie und
- Herzstillstand.

Hinzu kommen dialyse-typische Nebenwirkungen wie

- niedriger Blutdruck
- Abgeschlagenheit
- Brustschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Übelkeit und
- Kopfschmerzen (7, 12, 13).

Zusammenfassend können toxische MTX-Plasmakonzentrationen transient signifikant gesenkt werden, durch den ausgeprägten Rebound-Effekt, den hohen Zeitaufwand und der Vielzahl an Nebenwirkungen wird der therapeutische Bedarf aber auch durch mechanische Verfahren nicht gedeckt.

Glucarpidase (Voraxaze®) ist das erste Medikament für den zielgerichteten Abbau von MTX

Bisher steht in Europa kein zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches zielgerichtet und direkt zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentration führt. Die primären Ziele einer optimierten Therapie sollten dabei auf folgende Aspekte ausgerichtet sein:

- schnelle Reduktion der MTX-Plasmakonzentration
- Anwendbarkeit der Therapie unabhängig vom Ausmaß der MTX-Plasmakonzentration und Fortschritt der Toxizität
- Reduktion von therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen
- synergistische Anwendbarkeit der Therapie mit bestehenden Methoden

Glucarpidase ist ein rekombinantes bakterielles Enzym, das die MTX-Plasmakonzentration zielgerichtet, rapide und nachhaltig senkt, indem es MTX in die zwei nicht-zytotoxischen Metabolite, DAMPA und Glutamat, spaltet. Diese werden in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden, was die Eliminierung von MTX auch bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität ermöglicht. Da im Gegensatz zum CF-Rescue keine kompetitive Hemmung, sondern ein enzymatischer Abbau stattfindet, besteht zudem kein limitierender MTX-Schwellenwert, ab dem die Effektivität von Glucarpidase herabgesetzt wird. Im Kontrast zu mechanischen Methoden werden den Körpern meist kritisch-kranker Krebspatienten nicht unbeabsichtigt Mineralien entzogen. Eine über die onkologische Erkrankung- und MTX-bedingte Belastung hinaus wird diesbezüglich bei einer Therapie mit Glucarpidase minimiert. Aufgrund des Molekulargewichts von 86 Kilodalton passiert Glucarpidase weder die Zellenmembran noch die Blut-Hirn-Schranke. Daher hat Glucarpidase keinen Einfluss auf die intrazellulären CF-Konzentrationen und dessen Wirkung, wodurch bei sachgerechter Anwendung, CF synergistisch eingesetzt werden kann. Glucarpidase hat zudem keine Auswirkungen auf supportive Maßnahmen wie Hyperhydratation oder die Alkalisierung des Urins.

Im Jahr 2012 erhielt Glucarpidase (Handelsname Voraxaze®) von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) bereits die Zulassung zur Behandlung von „Patienten mit toxischer MTX-Plasmakonzentrationen ($> 1 \mu\text{mol/l}$) mit verzögerter MTX-Elimination aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion“ (46). Wie aus verschiedenen Studien hervorgeht, reduziert Glucarpidase nach einer i. v. Einmalgabe die MTX-Plasmakonzentrationen innerhalb von im Mittel 15 min signifikant um $> 95 \%$ und weist ein gutes Sicherheitsprofil auf (10, 23, 47). Entsprechend zeigen sich deutliche Hinweise, dass Glucarpidase gegenüber CF-Rescue und mechanische Methoden wesentlich schneller zum Therapieerfolg führt. Durch den rapiden Abbau von MTX können systemische Toxizität und langfristige Schäden durch langanhaltend kritisch hohe MTX-Plasmakonzentrationen vermieden werden. Glucarpidase sollte optimalerweise 60 h nach Beginn der HD-MTX-Infusion verabreicht werden, da lebensbedrohliche Toxizitäten nach diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht mehr vermeidbar sind. Klinische Daten zeigen aber, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (10). Die rechtzeitige Applikation von Glucarpidase kann es Patienten zudem ermöglichen, ihre lebensrettende HD-MTX-Therapie fortzusetzen. In einer retrospektiven Studie skandinavischer Länder der Jahre 2008 bis 2014 erhielten 47 Kinder mit diagnostizierter ALL aufgrund verzögerter MTX-Elimination Glucarpidase. Dabei starb kein Patient aufgrund MTX-induzierter Toxizität und 94 % der Kinder konnten ihre HD-MTX-Therapie wie geplant fortsetzen. Weiterhin normalisierten sich die Nierenwerte in Form von sCr und/oder CrCl bei allen Kindern (n = 35), bei denen diese Parameter erhoben wurden (17).

Die Wirksamkeit und der Nutzen von Glucarpidase werden auch durch eine 2019 in den USA erschienene Krankenkassendatenanalyse gestützt. In dieser Studie wurden die Ergebnisse von Krebspatienten mit MTX-Toxizität, welche entweder mit Glucarpidase oder mit Dialyse-Verfahren therapiert wurden zu drei Zeitpunkten analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Mortalitätsraten zugunsten von Glucarpidase ausfielen. Diese lagen im Zeitraum der stationären Behandlung, nach 30 Tagen, sowie nach 90 Tagen mit jeweils 3,3 %, 13,3 % und 16,7 % gegenüber 51 %, 35 % und 59 % deutlich niedriger als bei Patienten, die eine Dialyse erhielten. Darüber hinaus verkürzte sich die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die des Krankenhausaufenthalts signifikant. Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug für mit Glucarpidase behandelte Patienten im Schnitt 4,0 Tage gegenüber 18,7 Tage für Patienten, die eine Dialyse erhielten. Der Krankenhausaufenthalt fiel mit durchschnittlich 14,7 Tage gegenüber 40,2 Tage ebenfalls erheblich geringer aus (32).

Der medizinische Bedarf für Glucarpidase spiegelt sich ebenfalls im aktuellen Antrag für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (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“ (48). In der gegenwärtigen Leitlinie zur Behandlung von OS der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wird der Einsatz von Glucarpidase bei massiver MTX-Ausscheidungsstörung empfohlen (21). Auch in den USA ist Glucarpidase Bestandteil des Notfallalgorithmus für Leitlinien diverser Krebstherapien. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ein gemeinnütziger Zusammenschluss aus 31 führenden Krebszentren in den USA, befürwortet in seinen Leitlinien zur Behandlung von (pädiatrischer) ALL, PZNSL, B-Zell-Lymphomen und OS die Anwendung von Glucarpidase bei toxischen MTX-Werten und verzögerter Elimination (49-53).

Die zugrundeliegenden Studien, Krankenkassendatenanalysen, die Anwendung im klinischen Alltag und die Implementation in aktuellen Leitlinien zeigen, dass Glucarpidase einen hohen Stellenwert als Notfallmedikament zur Senkung toxischer MTX-Plasmakonzentration aufweist und gegenüber bestehenden Therapieoptionen eine Behandlungslücke schließen kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Herleitung der Inzidenz/Prävalenz

Glucarpidase ist indiziert für die Behandlung von 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 (10). Da diese Erkrankung einen kurzfristigen und keinen chronischen oder unheilbaren Verlauf aufweist, wird die Anzahl der Patienten, die neu erkranken, mit der Anzahl der Patienten, die erkrankt sind, gleichgesetzt. Infolgedessen werden somit Inzidenz und Prävalenz nicht getrennt voneinander hergeleitet.

Bei der Erkrankung im zugelassenen Anwendungsgebiet handelt es sich um ein seltenes Leiden (Orphan Disease) und eine Notfallsituation, daher liegen keine Daten zur Epidemiologie vor, die auf einer systematischen Erhebung beruhen.

Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko einer MTX-Toxizität in Deutschland für das Jahr 2022

	Inzidenz/Prävalenz
Anzahl Kliniken ^a	100
Fälle pro Jahr und Klinik ^{a, b}	3 (1 - 5)
Prävalenz/Inzidenz in Deutschland 2022 ^c	300 (100 - 500)
Rate pro 100.000 Einwohner ^d	0,36 (0,12 - 0,60)
<p>a: Für die Anzahl der Kliniken und für die Fälle pro Jahr und Klinik wurden die Angaben des NUB-Antrags herangezogen.</p> <p>b: Aus den Angaben des NUB-Antrags wurde mit Hilfe von Excel anhand von ganzen Zahlen der Mittelwert berechnet.</p> <p>c: Die Daten zum Mittelwert pro Jahr und Klinik, sowie zur Prävalenz/Inzidenz in Deutschland wurden mit Hilfe von Excel anhand von ganzen Zahlen berechnet.</p> <p>d: Die Daten zur Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt.</p> <p>Quellen: (48, 54)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Schritt 1

Aufgrund der limitierten Datenlage, wurde initial eine Freihandsuche in MEDLINE® (PubMed) durchgeführt. Ziel der Suche war es, primär deutsche bzw. europäische Studien mit Informationen zur Prävalenz/Inzidenz hinsichtlich verzögerter Ausscheidung von MTX oder dem Risiko einer MTX-Toxizität zu identifizieren. Hierbei konnten keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Quellen ermittelt werden. Im nächsten Schritt erfolgte eine Freihandsuche in verschiedenen Suchmaschinen, wodurch der NUB-Antrag für Glucarpidase der DGHO identifiziert werden konnte, in dem Daten zur Prävalenz/Inzidenz dargelegt sind (48).

Schritt 2

Nach Angaben des NUB-Antrags wird Glucarpidase in ca. 100 Kliniken in Deutschland benötigt. Dabei schätzt die DGHO die Inzidenz auf etwa ein bis fünf Fälle pro Jahr und Zentrum. Angaben zu alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschieden bzw. von Unterschieden in anderen Gruppen werden nicht gemacht. Für die Berechnung der unteren Spanne wurden 100 Kliniken mit einem Fall pro Jahr multipliziert, entsprechend 100 Kliniken mit fünf Fällen pro Jahr für die obere Spanne. Aus den Werten der unteren und oberen Spanne wurde anschließend der Mittelwert gebildet. Daraus ergeben sich im Minimum 100 Patienten, im Mittel 300 Patienten, sowie im Maximum 500 Patienten pro Jahr in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Schritt 3

Im letzten Schritt erfolgte die Berechnung der Rate für die Prävalenz/Inzidenz je 100.000 Einwohner in der deutschen Gesamtbevölkerung. Zur Ermittlung der Prävalenz-/Inzidenzrate wurde folgende Rechnung verwendet:

$$\frac{\text{Prävalenz/Inzidenz}}{\text{Gesamtbevölkerung Stichtag 30.09.2021}} \times 100.000$$

Die daraus resultierenden Werte wurden durch Excel kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet. Daraus ergibt sich eine Rate in der unteren Spanne von 0,12 entsprechend im Mittelwert von 0,36 und in der oberen Spanne von 0,60 (54).

Auf die methodischen Unsicherheiten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz wird in Abschnitt 3.2.4 eingegangen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-2: Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko einer MTX-Toxizität in Deutschland für die Jahre 2022 bis 2027

Jahr	Gesamtbevölkerung	Prävalenz/Inzidenz	
		Rate je 100.000 Einwohner ^a MW (Spanne)	in Gesamtbevölkerung ^a MW (Spanne)
<i>Ergebnis auf Basis des NUB-Antrags^b</i>			
2022	83.222.442	0,36 (0,12 - 0,60)	300 (100 - 500)
<i>Voraussichtliche Entwicklung^c</i>			
2023	83.821.000	0,36 (0,12 - 0,60)	302 (101 - 504)
2024	83.927.000	0,36 (0,12 - 0,60)	303 (101 - 504)
2025	84.016.000	0,36 (0,12 - 0,60)	303 (101 - 505)
2026	84.089.000	0,36 (0,12 - 0,60)	303 (101 - 505)
2027	84.146.000	0,36 (0,12 - 0,60)	303 (101 - 506)
<p>a: Die Daten zur Prävalenz-/Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner und in der Gesamtbevölkerung wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt.</p> <p>b: Die Daten zur Prävalenz/Inzidenz basieren auf den Angaben des NUB-Antrags von 2021/2022 und wurden mit Hilfe von Excel anhand von ganzen Zahlen berechnet.</p> <p>c: Die Daten zur Gesamtbevölkerung Deutschlands als Bemessungsgrundlage für die Jahre 2023 bis 2027 beruhen auf einer vorausgerechneten Einwohnerzahl des DESTATIS (Basis 31.12.2018; Stichtag: 31.12.2023, 31.12.2024, 31.12.2025, 31.12.2026 bzw. 31.12.2027).</p> <p>Quellen: (48, 54-56)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zur epidemiologischen Fortentwicklung für die Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko einer MTX-Toxizität liegen keine Daten in der Literatur vor. Es sind zudem keine Faktoren bekannt, die auf eine Änderung von der Prävalenz/Inzidenz hindeuten könnten. Daher wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz-/Inzidenzrate in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt und im Mittel bei 0,36 (0,12 - 0,60) pro 100.000 Einwohner liegt. Die Herleitung der voraussichtlichen Prävalenz/Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2027 erfolgte somit ebenfalls auf Basis der zugrundeliegenden Daten des NUB-Antrags für das Jahr 2021/2022 (48). Die Daten zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2023 bis 2027 beruhen auf einer vorausgerechneten Einwohnerzahl des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) (55, 56).

Ausgehend von der berechneten Prävalenz/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko für eine MTX-Toxizität für 2022, wurden die entsprechenden Werte für die Jahre 2023 bis 2027 anhand der voraussichtlichen Veränderung der Einwohnerzahl Deutschlands berechnet. Die Gesamtbevölkerung dient mit 83.222.442 Einwohnern (DESTATIS, Stichtag: 30.09.2021) als Grundlage zur Berechnung der prozentualen Veränderung der Einwohnerzahl Deutschlands für die Jahre 2023 bis 2027.

Zur Ermittlung der Prognose wurde folgende Rechnung verwendet:

$$\frac{\text{Jährlich vorausberechnete Einwohnerzahl}}{\text{Gesamtbevölkerung Stichtag 30.09.2021}} \times \text{berechnete Prävalenz/Inzidenz für 2022}$$

Somit ergeben sich für die Jahre 2023 bis 2027 in der unteren Spanne 101 Patienten, im Mittelwert 302 bis 303 Patienten und in der oberen Spanne 504 bis 506 Patienten. Anhand der Berechnung kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz-/Inzidenz von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung oder dem Risiko für eine MTX-Toxizität bis 2027 voraussichtlich konstant bleiben wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glucarpidase	300 [100; 500]	265 [88; 442]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (54)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Glucarpidase umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder einem Risiko einer MTX-Toxizität. Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz/Inzidenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung basiert auf Angaben des NUB-Antrags der DGHO, in dem unabhängig vom Versicherungsstatus alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiet eingeschlossen sind (48). Entsprechend erfolgt für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausschließlich eine Extrapolation der Daten zur Gesamtbevölkerung auf die Anzahl der GKV-Versicherten.

Unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 83.222.442 Einwohnern am Stichtag 31.09.2021 sowie einer Anzahl von 73.525.825 gesetzlich Versicherten am Stichtag 01.12.2021 ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 88,35 % (54, 55, 57).

Ausgehend von diesem prozentualen Anteil errechnet sich eine Anzahl an GKV-Versicherten in der vorliegenden Zielpopulation von 88 Patienten in der unteren Spanne, 265 Patienten im Mittel und 442 Patienten in der oberen Spanne (54).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung von Prävalenz, Inzidenz und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Für die Herleitung der Prävalenz/Inzidenz und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet konnten neben dem NUB-Antrag der DGHO keine weiteren validen Quellen für den deutschen Versorgungskontext identifiziert werden. Dies ist u. a. darin zu begründen, dass keine einheitlichen internationalen Standards für MTX-Therapien vorliegen. Vielmehr ist die klinische Praxis, wie bereits in Abschnitt 3.2.1.3 erwähnt, durch lokale Behandlungsalgorithmen mit verschiedenen Dosierungsschemata, d. h. mit unterschiedlichen MTX-Dosen und Infusionsdauern, gekennzeichnet. Damit einhergehend wird auch die Definition, ab welchem Zeitpunkt und mit welchem Ausmaß eine verzögerte MTX-Ausscheidung vorliegt, nicht einheitlich ausgelegt. So kann die MTX-Ausscheidung z. B. auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einer HD-MTX-Infusion in Abhängigkeit der Dosis, Infusionszeit und dem Alter des Patienten um das 10-fache schwanken. Daraus resultiert eine ausgeprägte Heterogenität der potenziellen Patientenzahl und ein hohes Maß an Unsicherheit für die Identifikation relevanter Quellen.

Der NUB-Antrag der DGHO basiert auf Schätzungen der DGHO und entsprechend unterliegen die dort angegebenen Werte einer gewissen Unsicherheit, da eine systematische Erhebung der Inzidenz nicht stattgefunden hat. Allerdings beruhen die dort getroffenen Angaben auf jahrelangen Erfahrungen der direkt involvierten Ärzte im klinischen Praxisalltag und deutschen Versorgungskontext. Entsprechend ist die Quelle trotz der nicht systematischen Datenerhebung als valide zu betrachten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Glucarpidase	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.	nicht-quantifizierbar	265 ^a
a: Die untere Spanne beträgt 88 Patienten, die obere Spanne 442 Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Patientenkollektiv, für das ein medizinischer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Herleitung der entsprechenden Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 (siehe Modul 4) bewertet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine orientierende Freihandsuche in der Datenbank MEDLINE® (PubMed) durchgeführt und relevante Publikationen identifiziert. Des Weiteren wurden Quellen des pU herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus den deutschen und internationalen Leitlinien (21, 22, 49-53) sowie aus den Fachinformationen der im betreffenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen (2-6, 28, 29). Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Glucarpidase (10).

Für die Beschreibung der Prävalenz/Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde am 03.02.2022 eine orientierende Freihandsuche in MEDLINE® (PubMed) durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Freihandsuche in verschiedenen Suchmaschinen, wodurch der NUB-Antrag für Glucarpidase der DGHO identifiziert werden konnte (48). Die Analyse und Ergebnisse der daraus resultierenden Daten zur Prävalenz/Inzidenz und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden entsprechend in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 systematisch berichtet.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den Statistiken des DESTATIS (55, 56) bzw. des BMG entnommen (57).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*. 1978;41(1):36-51.
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation - Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung [Stand 12/2021]. 2021.
3. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation - Lantarel[®] 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten [Stand 11/2021]. 2021.
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation - MTX-ratiopharm[®] Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand 10/2021]. 2021.
5. TEVA GmbH. Fachinformation - Methotrexat-GRY[®] Injektionslösung [Stand 10/2021]. 2021.
6. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation - Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/50 mg [Stand 10/2021]. 2021.
7. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482.
8. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol*. 2009;146(5):489-503.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AML VI) [Stand 22.12.2021]. 2021.
10. SERB SAS. Fachinformation - Glucarpidase (Voraxaze[®]) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 01/2022]. 2022.
11. 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.
12. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
13. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(5):427-439.

14. Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, Gisolfi AL, Rosen G. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measures to avert toxicity. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(5):779-783.
15. Garneau AP, Riopel J, Isenring P. Acute Methotrexate-Induced Crystal Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2691-2693.
16. Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer.* 2012;118(17):4321-4330.
17. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Asberg A, Kanerva J, Jonsson O, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;64(7).
18. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
19. Fukuhara K, Ikawa K, Morikawa N, Kumagai K. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in Japanese adult patients with malignancies: a concurrent analysis of the serum and urine concentration data. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(6):677-684.
20. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):570-581.
21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Osteosarkome (Version 4.0). 2021.
22. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Primäre ZNS-Lymphome. 2015.
23. 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):1299-1308.
24. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. U.S. National Library of Medicine: StatPearls Publishing LLC.; 2021 [Abgerufen am: 28.02.2022]; Abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.
26. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Quick Reference 5x7. 2017.
27. SERB SAS. Response to 2nd Day 180 List of Outstanding Issues: Clinical Aspects - Other Concerns (Question 2). 0000.

28. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation - Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion [Stand 05/2021]. 2021.
29. TEVA GmbH. Fachinformation - Calciumfolinat-GRY 100 mg/10 ml, 300 mg/30 ml, 500 mg/ml Injektionslösung [Stand 10/2020]. 2020.
30. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, Wehner PS, Schroeder H. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):297-301.
31. Gristan YD, Moosavi L. Folinic Acid. Treasure Island (FL): 2021 [Abgerufen am: 01.03.2022]; Abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424816>.
32. 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;11:129-144.
33. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1408-1415.
34. Vilay AM, Mueller BA, Haines H, Alten JA, Askenazi DJ. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. *Pharmacotherapy*. 2010;30(1):111.
35. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report Voraxaze® (Glucarpidase). 2022.
36. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81(5):442-448.
37. Arias-Cabrales C, Rodriguez E, Bermejo S, Sierra A, Burballa C, Barrios C, et al. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):61-67.
38. Peron J, Neven A, Collette L, Launay-Vacher V, Sprangers B, Marreaud S. Impact of acute kidney injury on anticancer treatment dosage and long-term outcomes: a pooled analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2020.
39. Sterba J, Dusek L, Demlova R, Valik D. Pretreatment plasma folate modulates the pharmacodynamic effect of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: "folate overrescue" concept revisited. *Clin Chem*. 2006;52(4):692-700.
40. Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, Chan A, Mathew S, Meyers PA, et al. Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. *Pharmacotherapy*. 2018;38(7):714-724.

41. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1589-1594.
42. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2004;100(10):2222-2232.
43. Murashima M, Adamski J, Milone MC, Shaw L, Tsai DE, Bloom RD. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):871-874.
44. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2002;17(10):825-829.
45. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD, Jr., Jaffe N, Madden T. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):846-854.
46. BTG International Inc. US Prescribing Information - VORAXAZE (glucarpidase) for injection, for intravenous use [Stand 08/2019]. 2019.
47. 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):2125-2134.
48. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 2022.
50. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Bone Cancer. 2022.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Lymphoblastic Leukemia. 2021.
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Central Nervous System Cancers. 2021.
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-Cell Lymphomas. 2021.
54. SERB GmbH. Modul 3A - Herleitung der Prävalenz/Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2022.

55. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [Stand: 04.01.2022]. 2022 [Abgerufen am: 16.02.2022]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>.
56. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2022 [Abgerufen am: 28.02.2022]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1646038297531&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
57. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2021 [Stand: 03.01.2022]. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-13 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-13 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Die Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels erfolgten mit Hilfe von Microsoft® Excel unter Verwendung nicht gerundeter Werte, sofern nicht anders ausgewiesen (1). Der Verbrauch an Durchstechflaschen pro Verabreichung und Patient wurde auf ganze Einheiten gerundet, da Glucarpidase gemäß Fachinformation als Einzeldosis verabreicht wird (2). Die Packungsangaben und die ermittelten Kosten in diesem Dossier wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	einmalig 50 Einheiten/kg Körpergewicht	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 beruhen. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Patientenpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Glucarpidase behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-5 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Glucarpidase (Voraxaze®)

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 (2).

Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro Kilogramm (kg) Körpergewicht als intravenöse (i. v.) Bolusinjektion über 5 Minuten (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	einmalig 50 Einheiten/kg Körpergewicht	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 beruhen. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	1	Minimum: 1.000 Einheiten ^a	Minimum: Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 380 Einheiten.
			Maximum: 4.000 Einheiten ^b	Maximum: Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 3.850 Einheiten.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^c				
<p>a: Die Dosierung basiert auf den Angaben aus der Fachinformation von Glucarpidase (Voraxaze®) (2) und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern in Deutschland < 1 Jahr (3).</p> <p>b: Die Dosierung basiert auf den Angaben aus der Fachinformation von Glucarpidase (Voraxaze®) (2) und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen in Deutschland ≥ 18 Jahre (4).</p> <p>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 beruhen. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Glucarpidase wurde gemäß Angaben der Fachinformation ermittelt. Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht als i. v. Bolusinjektion über 5 Minuten. Da Glucarpidase gewichtsspezifisch verabreicht wird, wird für Kinder (ab 28 Tagen) bzw. Erwachsene das Durchschnittsgewicht gemäß Mikrozensus zugrunde gelegt, sodass sich eine untere bzw. obere Spanne für den Jahresverbrauch ergibt. Für die untere Spanne wurde ein Körpergewicht bei Kindern < 1 Jahr (3) von 7,6 kg und für die obere Spanne ein Körpergewicht Erwachsener ≥ 18 Jahre (4) von 77,0 kg zu Grunde gelegt. Der Jahresverbrauch errechnet sich somit wie folgt:

1 Behandlungstag x 7,6 kg Körpergewicht x 50 Einheiten = 380 Einheiten.

1 Behandlungstag x 77 kg Körpergewicht x 50 Einheiten = 3.850 Einheiten.

Da der Rest einer angefangenen Flasche laut Fachinformation innerhalb von 24 h verwendet werden sollte und die verbleibenden 620 Einheiten (untere Spanne) bzw. 150 Einheiten (obere Spanne) nicht weiterverwendet werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden. Demzufolge ist zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Spanne mit 1.000 Einheiten und für die obere Spanne mit 4.000 Einheiten zu rechnen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glucarpidase (Voraxaze®)	33.764,37 €	31.837,60 € [1,77 € ^a ; 1.925,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^c		
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glucarpidase ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen. Im Dossier werden dennoch die Kosten für eine potenzielle Abgabe in der Apotheke vorgelegt. Die Angaben zum Preis und zur Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe online entnommen (5). Für erstattungsfähige Arzneimittel ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive MwSt., abzüglich des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerabschlags. Für unterlagengeschützte Präparate wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt.

Der HAP beträgt 27.500 € exklusive Mehrwertsteuer. Dies entspricht einem AVP inklusive MwSt. von 19 % von 33.764,37 €. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 31.837,60 €.

Für Glucarpidase gibt es nur eine Packung mit einer Durchstechflasche, die entsprechend 1.000 Einheiten Pulver des Produkts zur Herstellung einer Injektionslösung enthält (2). Diese ist demnach die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße.

Für die untere Spanne werden zur Behandlung 380 Einheiten Glucarpidase benötigt. Da die nicht verbrauchten 620 Einheiten Glucarpidase verworfen werden müssen, ergeben sich demnach für 1.000 Einheiten (eine Durchstechflasche) Kosten in Höhe von 31.837,60 €.

Für die obere Spanne werden zur Behandlung 3.850 Einheiten Glucarpidase benötigt. Da die nicht verbrauchten 150 Einheiten Glucarpidase verworfen werden müssen, ergeben sich demnach für 4.000 Einheiten (vier Durchstechflaschen) Kosten in Höhe von:

$$4 \text{ Durchstechflaschen} \times 31.837,60 \text{ €} = 127.350,40 \text{ €}.$$

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				
<p>a: 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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend. Für die Behandlung von 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, fallen gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen an (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wurden keine Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen gemacht (2).

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: 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>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV pro Patient und Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungs-inhalt	Preis pro Packung und Durchstechflasche	Benötigte Anzahl Durchstechflaschen pro Behandlung und Jahr	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Glucarpidase (Voraxaze®)	1 Durchstechflasche mit 1000 Einheiten Glucarpidase	31.837,60 €	<u>Minimum:</u> 1 Durchstechflasche ^a	31.837,60 €
			<u>Maximum:</u> 4 Durchstechflaschen ^b	31.837,60 € × 4 = 127.350,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^c				
<p>a: Der tatsächliche Verbrauch entspricht 380 Einheiten. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs wurde auf 1.000 Einheiten, entsprechend einem Durchstechflasche, aufgerundet.</p> <p>b: Der tatsächliche Verbrauch entspricht 3.850 Einheiten. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs wurde auf 4.000 Einheiten, entsprechend vier Durchstechflaschen, aufgerundet.</p> <p>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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glucarpidase (Voraxaze®)	Zielpopulation	Minimum: 31.837,60 €	entfällt	entfällt	Minimum: 31.837,60 €
		Maximum: 127.350,40 €			Maximum: 127.350,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^a					
<p>a: 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>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preisangaben bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die zugrundeliegenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel sind in der Tabelle 3-13 und in der entsprechenden Exceldatei zur Kostenberechnung abgelegt (1).

Für die untere Spanne beträgt der Jahresverbrauch 380 Einheiten Glucarpidase pro Patienten. Bei einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche mit 1.000 Einheiten Glucarpidase pro Durchstechflasche und unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs, ergeben sich Jahrestherapiekosten von 31.837,60 €.

Für die obere Spanne beträgt der Jahresverbrauch 3.850 Einheiten Glucarpidase pro Patienten. Bei einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche und 1.000 Einheiten Glucarpidase pro Durchstechflasche, werden unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs vier Durchstechflaschen pro Patient und Jahr benötigt. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 127.350,40 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen. Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgenden Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 265 Patienten berechnet.

Grundsätzlich können alle Patienten im Anwendungsgebiet mit Glucarpidase behandelt werden, insofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Die Behandlung von verzögerter MTX-Elimination zeichnet sich primär durch einen präventiven Charakter aus, bei der durch CF-Rescue, Hyperhydratation und Alkalisierung des Urins etwaige MTX-induzierte Toxizitäten vermieden oder zumindest auf ein Minimum begrenzt werden. Weiterhin ist in Deutschland bisher kein Arzneimittel zugelassen, mit dessen Hilfe Patienten bei stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen, bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität erfolgreich therapiert werden können. Neben Glucarpidase können für diese Situationen grundsätzlich auch mechanische Verfahren im Versorgungsalltag genutzt werden. Zum genauen Versorgungsanteil sind aber keine genauen Angaben möglich.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Unsicherheiten bei der Herleitung der Zielpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass insbesondere die obere Spanne eine erhebliche Überschätzung darstellt. Glucarpidase ist seit ca. zehn Jahren in Deutschland im Rahmen des „Named Patient Use“ über Einzeleinfuhr erhältlich. Basierend auf den Abgabedaten der letzten zehn Jahre ist zudem davon auszugehen, dass auch der in Abschnitt 3.2.4 angegebene Mittelwert von 265 Patienten überschätzt ist.

Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation für Glucarpidase sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert (2). Gegenwärtig liegen keine Angaben über die Häufigkeit der Kontraindikation vor, weshalb eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation aufgrund dieser Angabe nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Glucarpidase vor. Da es sich um eine einmalige Anwendung mit Glucarpidase handelt, ist nicht davon auszugehen, dass Therapieabbrüche einen Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben.

Patientenpräferenzen/Ärztepräferenzen

Aktuell liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Glucarpidase zulassen würden.

In den klinischen Studien konnte eine sehr hohe Wirksamkeit und gutes Sicherheitsprofil von Glucarpidase gezeigt werden (6-9). Glucarpidase ist in der Lage toxische MTX-Plasmakonzentrationen im Mittel innerhalb von 15 Minuten um > 95 % zu senken und führt wesentlich schneller zum Therapierfolg als CF-Rescue, oder mechanische Verfahren, bei denen regelhaft mehrere Tage zu Erlangung sicherer MTX-Plasmakonzentrationen benötigt werden (10-12). Außerdem besteht durch das enzymatische Wirkprinzip im Gegensatz zu CF kein MTX-Schwellenwert, ab dem die Effektivität herabgesetzt wird. Glucarpidase kann daher sowohl bei mildereren als auch sehr schweren Verläufen von MTX-induzierter Toxizität eingesetzt werden. Mechanische Methoden sind weiterhin durch ihren invasiven Charakter gekennzeichnet und können insbesondere bei kritisch-kranken Krebspatienten verstärkt zu Komplikationen führen (9, 13, 14).

Die Präferenz der Ärzte für Glucarpidase spiegelt sich im aktuellen NUB-Antrag der DGHO aus dem Jahr 2021 wider, in dem Glucarpidase als „*Behandlungs-Standard*“ betrachtet wird (15). In zahlreichen Leitlinien zur Behandlung von unterschiedlichen Krebstypen erhält Glucarpidase zudem eine Empfehlung als präferierte Option bei der Therapie von toxischen MTX-Werten und verzögerter MTX-Elimination eingesetzt zu werden (16-21).

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Die Therapie mit Glucarpidase ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Glucarpidase behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Demnach würde die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine starke Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV darstellen. Weiterhin ist nicht davon auszugehen, dass ausschließlich erwachsene Patienten mit Glucarpidase behandelt werden. Da Glucarpidase gewichtsspezifisch verabreicht wird, ist also auch die maximale Angabe der Jahrestherapiekosten pro Patient nicht auf alle Patienten, die in der täglichen Versorgung mit Glucarpidase behandelt werden, anzuwenden. Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Glucarpidase zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den Informationen aus der Fachinformation von Glucarpidase (2). Die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformation (2) und den Daten des Mikrozensus des Statistisches Bundesamtes (3, 4) berechnet.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 sind Angaben zum Produktpreis inklusive der Mehrwertsteuer (5).

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Glucarpidase in der Zielindikation beruhen auf Informationen aus der Fachinformation (2), Leitlinien (16-21), Publikationen zu den klinischen Studien (7, 8), Studien zu Glucarpidase (22, 23) und dem aktuellen NUB-Antrag (15).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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 GmbH. Modul 3A - Berechnung der Jahrestherapiekosten für Glucarpidase. 2022.
2. SERB SAS. Fachinformation - Glucarpidase (Voraxaze®) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 01/2022]. 2022.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017 [Abgerufen am: 10.02.2021]; Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=86958225&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#SOURCES.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [Stand: 04.01.2022]. 2022 [Abgerufen am: 16.02.2022]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>.
5. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0: 2022. 2022 [Abgerufen am: 15.04.2022]; Abrufbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
6. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer*. 2005;92(3):480-487.
7. 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):1299-1308.
8. 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):2125-2134.
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):427-439.
10. Murashima M, Adamski J, Milone MC, Shaw L, Tsai DE, Bloom RD. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):871-874.

11. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2002;17(10):825-829.
12. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD, Jr., Jaffe N, Madden T. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(6):846-854.
13. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482.
14. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Osteosarkome (Version 4.0). 2021.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 2022.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Bone Cancer. 2022.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Lymphoblastic Leukemia. 2021.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Central Nervous System Cancers. 2021.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-Cell Lymphomas. 2021.
22. Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(4):599-604.
23. Green JM. Glucarpidase to combat toxic levels of methotrexate in patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:403-413.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 01/2022) von Voraxaze[®] entnommen (1).

Anwendungsgebiete

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.

Anforderungen an die Diagnostik

Es ist wichtig, die Ausgangswerte der MTX-Plasmakonzentrationen und der Nierenfunktion zu messen und diese während der MTX-Hochdosistherapie kontinuierlich zu überwachen, wie nachstehend beschrieben.

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.

Die DAMPA-Konzentrationen bei mit Glucarpidase behandelten Patienten nahmen mit einer mittleren Halbwertszeit von 8,6 h ab. Bei den meisten Patienten waren die DAMPA-Konzentrationen innerhalb von 48 h nach Anwendung von Glucarpidase auf weniger als 1 µmol/l gesunken. In klinischen Studien wurden nur bei einer geringen Minderheit (≤ 3 %) der Patienten nach mehr als 3 Tagen noch DAMPA-Konzentrationen > 1 µmol/l beobachtet.

Mangels eines spezifischeren HPLC-Assays wird empfohlen, dass die Dosis der in einem 48 h-Zeitraum nach Glucarpidase angewendeten Folinsäure auf der MTX-Konzentration von einer vor der Glucarpidase-Gabe entnommenen Probe basieren sollte. Innerhalb von 48 h nach der Glucarpidase-Gabe können die durch Immunassay bestimmten MTX-Konzentrationen nicht zuverlässig für eine Rebound-Überwachung verwendet werden; es sollte eine Bestätigung durch HPLC-Daten in Betracht gezogen werden.

Die Immunassay-Ergebnisse von mehr als 48 h nach der Glucarpidase-Gabe sind bei den meisten Patienten zuverlässig und können daher verwendet werden, um die Folsäure-Dosis anzupassen und die Patienten bezüglich eines Rebounds zu überwachen. In klinischen Studien wiesen ~ 9 % der Patienten mit einer MTX-Ausgangskonzentration $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ DAMPA-Spiegel auf, die nach mehr als 4 Tagen noch über $1 \mu\text{mol/l}$ lagen.

Die routinemäßige Überwachung der MTX-Plasmakonzentrationen sollte nach den lokalen Richtlinien fortgesetzt werden.

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 ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$)
- Nicht einfrieren.

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Rekonstitution wurde für 24 h bei 2 bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte Voraxaze unmittelbar nach der Rekonstitution verabreicht werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 h bei 2 bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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.

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 h 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.

Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase sind nachfolgend detailliert dargestellt:

Tabelle 3-14 Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase

MTX-Dosis	≤ 1 g/m ²	1 - 8 g/m ²	8 - 12 g/m ²
Infusionsdauer:	Über 64 - 42 h	Über 24 h	Über ≤ 6 h
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)		
24 h	-	- ^a	≥ 50
36 h	-	≥ 30	≥ 30
42 h	-	≥ 10	≥ 10
48 h	≥ 5	≥ 5	≥ 5
a: Supportivtherapie beginnen, wenn ≥ 120 µM. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Als weitere Richtschnur für Patienten, die MTX-Kurzinfusions-Regimes erhalten, kommt eine Glucarpidase-Gabe wie folgt infrage:

Tabelle 3-15: Glucarpidase-Gabe bei MTX-Kurzinfusions-Regime

MTX-Dosis	3 - 3,5 g/m ²	5 g/m ²
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)	
24 h	≥ 20	-
36 h	-	≥ 10
48 h	≥ 5	≥ 6
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht als i. v. Bolusinjektion über 5 Minuten. Sobald die Diagnose einer verzögerten MTX-Elimination oder des Risikos einer MTX-Toxizität gestellt wurde, sollte Glucarpidase unverzüglich verabreicht werden. Bei Patienten mit verzögerter MTX-Elimination liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung zwischen 48 und 60 h nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Folinsäure, auch bekannt als Leucovorin, ist ein kompetitives Substrat der Glucarpidase, das mit MTX um die Bindungsstellen konkurrieren kann (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Es wird daher empfohlen, Folinsäure nicht innerhalb von zwei Stunden vor oder nach einer Glucarpidase-Gabe anzuwenden, um potenzielle Wechselwirkungen zu minimieren. Das intrazelluläre MTX hemmt nach der Glucarpidase-Gabe weiterhin die Reduktion von Folat zu seiner aktiven Form, daher wird Folinsäure weiter frühestens zwei Stunden nach der Glucarpidase-Gabe benötigt, um die intrazelluläre Quelle des biologisch aktiven Folates aufzufüllen (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Glucarpidase in Abwesenheit von MTX bei 4 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($ClCr < 30$ ml/min) zeigte, dass die mittleren pharmakokinetischen Parameter mit denjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar waren. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung von Glucarpidase empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung notwendig, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Art der Anwendung

Jede Durchstechflasche mit 1.000 Einheiten Voraxaze ist vor der Anwendung mit 1 ml steriler 0,9 %iger Natriumchloridlösung zu rekonstituieren. Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung stattfinden (nicht weiter verdünnen). Die Lösung sollte i. v. als Bolusinjektion über 5 Minuten verabreicht werden. Nach Rekonstitution mit 1 ml steriler 0,9 %iger Natriumchloridlösung enthält 1 ml 1.000 Einheiten Glucarpidase.

Zur Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche sollte eine für das Aufziehen kleiner 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

Glucarpidase kann eine vorbestehende Nierenschädigung oder eine Nierenfunktionsstörung, die infolge der MTX-Gabe eintritt, nicht rückgängig machen; es kann jedoch MTX eliminieren, um das Risiko einer anhaltenden Nierentoxizität zu verringern. Zudem sollten weitere unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung zu Beginn der MTX-Anwendung eingeleitet und nach den lokalen Behandlungsrichtlinien fortgeführt werden.

Nach Anwendung von Glucarpidase sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Glucarpidase kann die Folsäure-Konzentration reduzieren; dies kann die Wirkung des Folsäure-Rescues vermindern, sofern es nicht wie empfohlen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Glucarpidase kann außerdem die Konzentrationen anderer Folat-Analoga oder Folat-analoger Stoffwechsellinhibitoren reduzieren.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Glucarpidase bei Schwangeren vor. Glucarpidase wird in Kombination mit MTX verabreicht, das in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Da die Anwendung von MTX, einem genotoxischen und teratogenen Wirkstoff, eine Voraussetzung für die Anwendung von Glucarpidase ist, wird nicht vermutet, dass dieses Arzneimittel für Patientinnen, die bereits MTX erhalten, ein zusätzliches Risiko darstellt. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien zu Glucarpidase durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase schädliche Wirkungen während der Schwangerschaft und/oder auf den Fetus/das Neugeborene ausübt oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Glucarpidase sollte schwangeren Frauen nur verabreicht werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase bzw. seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Therapie mit Glucarpidase abzubrechen bzw. darauf zu verzichten.

Fertilität

Es liegen keine oder nur begrenzte Mengen an Daten zur Auswirkung von Glucarpidase auf die Fertilität beim Menschen vor. Fertilitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase die Fertilität beeinträchtigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glucarpidase hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu Voraxaze® aufgeführt (2):

Risik-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-16: EU-RMP -Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine
Quelle: (3) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Es wurden keine Risiken identifiziert, entsprechend sind keine Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.2; 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von Voraxaze[®] (Stand: 01/2022) sowie dem RMP entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. SERB SAS. Produktinformation - Glucarpidase (Voraxaze[®]) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 0000.
3. SERB SAS. EU Risk Management Plan for Voraxaze[™] (Glucarpidase). 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: 01/2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. SERB SAS. Fachinformation - Glucarpidase (Voraxaze®) 1000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 01/2022]. 2022.