

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glucarpidase (Voraxaze®)

SERB GmbH als lokaler Vertreter von SERB SAS

Modul 4 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.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	49
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	50
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	51
4.2.5.2.3.1 Mortalität.....	52
4.2.5.2.3.2 Morbidität.....	53
4.2.5.2.3.3 Sicherheit.....	62
4.2.5.2.4 Statistische Methoden.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	85
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	90
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	92
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	93
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	93
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	93
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	93
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	94
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	94
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	96
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	96
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	97
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	97
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	97
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	101
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	102
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	104
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	105
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	110
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	112
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	114
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	117
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	176
4.3.2.3.3.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	177

4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	180
4.3.2.3.3.3	Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) – weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	243
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	245
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	245
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	246
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	259
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	260
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	260
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	260
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	261
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	262
4.6	Referenzliste.....	264
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		271
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		281
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		287
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		290
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		305
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		396
Anhang 4-G : Statistische Nachberechnungen		442

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen).....	22
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Glucarpidase.....	25
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)	35
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen).....	37
Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	46
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien.....	50
Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-9: Zeitpunkte der Probenentnahme zur Bestimmung der Veränderung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mit tolerierten Zeitfenstern und angestrebten Zielzeitpunkten.....	56
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	91
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	91
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	94
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	94
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	95
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-34: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	105
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	105
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-43: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Analyse-Populationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population).....	135
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population)	137
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population)	139
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population).....	142
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population)	144
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population)	146
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population).....	149
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population)	151
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population)	153
Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population).....	156
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population)	158
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population)	160

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-017 (Wide-Target-Population).....	163
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-017 (Wide-Target-Population).....	165
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population).....	168
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population).....	171
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population).....	174
Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	176
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben)“ – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	178
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population).....	179
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population).....	183
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-001.....	186

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-002.....	188
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-003.....	190
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-006.....	191
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), gepoolte Analyse.....	193
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Rebound der MTX-Konzentration“ – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	197
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)	198
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-001.....	203
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-002.....	205
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-003.....	207
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-006.....	209

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), gepoolte Analyse...	211
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)“ – weitere Untersuchungen.....	213
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	218
Tabelle 4-92: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	221
Tabelle 4-93: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekanntem Schweregrad) nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population).....	227
Tabelle 4-94: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	232
Tabelle 4-95: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	236
Tabelle 4-96: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	239
Tabelle 4-97: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)	241
Tabelle 4-98: Ausmaß des Zusatznutzens von Glucarpidase.....	248
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	259
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-001 nach TREND.....	305
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-002 nach TREND.....	321
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-003 nach TREND.....	349
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-006 nach TREND.....	364
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-017 nach TREND.....	380

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-001	397
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-002	405
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-003	413
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-006	421
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-017	430

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-001	320
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-002	348
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-003	363
Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-006	379
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-017	395

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABW	adipöses Körpergewicht (adipose body weight)
AESI	UE von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
AKG	aktuelles Körpergewicht
AKI	akutes Nierenversagen (Acute Kindey Injury)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	area under the curve
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood-urea-nitrogen)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Konzentration
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CA	Kalifornien (California)
C _{first}	erste Konzentration Post-Glucarpidase
CIR	klinisch relevante Reduktion (clinical important reduction)
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
C _{last}	Letzte gemessene Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Konzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Corp.	Corporation
CPDG2/CPD-G2/CPG2	Carboxipeptidase G2
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)

Abkürzung	Bedeutung
CrCl _{pre}	Kreatinin-Clearance Prä-Glucarpidase
CRF	Case Report Form
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Variationskoeffizient (coefficient of variation)
DAMPA	4-Desoxy-4-Amino-N ₁₀ -Methylpteroin-säure
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMTX	Methotrexat Prä-Glucarpidase
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
einschl.	einschließlich
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage Renal Disease)
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
e. V.	eingetragener Verein
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	gegebenenfalls

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
h	Stunde (hour)
Halbs.	Halbsatz
HCl	Chlorwasserstoff (Salzsäure)
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)
IBW	ideales Körpergewicht (ideal body weight)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	in der Regel
IKG	ideales Körpergewicht
inkl.	inklusive
INN	internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-To-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Konz.	Konzentration
l	Liter
LBW	schlankes Körpergewicht (LEAN body weight)
LC-MS	Flüssigkeits-Chromatographie-Massenspektrometrie (liquid chromatography - mass spectrometry)
log	logarithmisch
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MeTHF	Methyltetrahydrofolat
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
n	Anzahl (Größe der Stichprobe)
N	Gesamtanzahl (Größe der Grundgesamtheit)
NA	not applicable
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
n. d.	nicht durchgeführt
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
n. z.	nicht zutreffend
OH-MTX	Hydroxy-Methotrexat
PD	Pharmakodynamik
pH	pondus hydrogenii
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZNSL	Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
sCr	Serumkreatinin (serum creatinine)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SKG	schlankes Körpergewicht
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
s. o.	siehe oben
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes UE
t	Zeit (time)
$t_{1/2}$	scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit
$t_{1/2pre}$	scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit für den Zeitraum zwischen dem Ende der MTX-Infusion und der ersten Dosis Glucarpidase
T_{first}	Zeit bis zur ersten Konzentrationsbestimmung nach der ersten Dosis Glucarpidase
T_{last}	Zeit bis zur letzten Bestimmung der Serumkonzentration
T_{max}	Zeit bis zur Bestimmung der maximalen Serumkonzentration
t_n	nominaler Zeitpunkt (timepoint nominal)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Einheiten (units)
u. a.	unter anderem
U^{cr}	Kreatinin-Konzentration im Urin
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
usw.	und so weiter
$U^{vol.}$	Urinvolumen
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glucarpidase. Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung der toxischen Methotrexat (MTX)-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1).

Am 11. Januar 2022 erklärte die Europäische Kommission Glucarpidase zu einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) (2). Nach § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Glucarpidase ist in der oben genannten Indikation auf Basis einer gepoolten Analyse der zugeschnittenen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 zu bewerten. Die Daten der zugeschnittenen Einzelstudien werden im Dossier einzeln dargestellt. Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate Use Studien (3-6). Bei der Studie PR001-CLN-017 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie (7). In allen Studien wurde Glucarpidase im Rahmen einer Notfallbehandlung verabreicht.

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechen der Zulassung von Glucarpidase, Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, die mit einer Glucarpidase-Dosis von 50 U/kg behandelt wurden (1). In der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die zulassungskonform behandelt wurden. Die Patienten erhielten eine einmalige Glucarpidase-Dosis von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) über einen Zeitraum von fünf Minuten als intravenöse (Bolus)-Injektion. Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Calciumfolinat und konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.

In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Klinisch relevante Reduktion (clinical important reduction, CIR) der MTX-Konzentration
 - Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline
 - Rebound der MTX-Konzentration
 - Veränderung der Serumkreatinin (serum creatinine, sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Gemäß Kapitel 5 Anlage II der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im Orphan Drug-Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich (8). Im Rahmen der Dossiererstellung wurden dennoch sowohl eine systematische bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Dies sollte dazu dienen, sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Glucarpidase herangezogen wird.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid[®] in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittel-informationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ergänzt wurde. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Webseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (randomisierte kontrollierte Studien, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung toxischer MTX-Plasma-konzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht.	Studienpopulationen, die nicht der Zulassung von Glucarpidase entspricht (z. B. Kinder < 28 Tage)	gemäß Fachinformation (1).
Intervention	Glucarpidase verabreicht in einer Einzeldosis von 50 U/kg als intravenöse Bolusinjektion über 5 Minuten	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapie-schemata, die nicht der Fachinformation ent-sprechen.	gemäß Fachinformation (1).
Vergleichs-therapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzen-bewertung auf Basis der Zulassungs-studien
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	kein Endpunkt, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo, Sicherheit zur Schadensabwägung (8)
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatz-nutzens gemäß § 5 Abs. 3 der Verfo (8)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer	akute Behandlung	keine Dauertherapie	Gemäß Fachinformation liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung von Glucarpidase zwischen 48 - 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (1).
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Interventionsstudie, systematischer Review bzw. systematische Metaanalyse Ergebnisbericht aus einem Studienregister ^a oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Glucarpidase 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.	Studienpopulationen, die nicht der Zulassung von Glucarpidase entspricht (z. B. Kinder < 28 Tage)	gemäß Fachinformation (1).
Intervention	Glucarpidase verabreicht in einer Einzeldosis von 50 U/kg als intravenöse Bolusinjektion über 5 Minuten	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapie-schemata, die nicht der Fachinformation entsprechen.	gemäß Fachinformation (1).
Vergleichs-therapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzen-bewertung auf Basis der Zulassungs-studien
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	kein Endpunkt, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (8)
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Fallberichte, Fallserien, Tierstudien, PK/PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, retrospektive Studien	Bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzen-bewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer	akute Behandlung	keine Dauertherapie	Gemäß Fachinformation liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung von Glucarpidase zwischen 48 - 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (1).
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Interventionsstudie, systematischer Review bzw. systematische Metaanalyse Ergebnisbericht aus einem Studienregister ^a oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bei Glucarpidase handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gemäß Verfo des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudie(n) bewertet. Aus diesem Grund erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glucarpidase auf Grundlage einer gepoolten Analyse der zugeschnittenen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017. Die Daten der zugeschnittenen Einzelstudien werden im Dossier zudem auch einzeln dargestellt.

Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate Use Studien (3-6). Bei der Studie PR001-CLN-017 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie (7). In allen Studien wurde Glucarpidase im Rahmen einer Notfallbehandlung verabreicht.

Die für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt.

Die Methodik der fünf Zulassungsstudien entspricht internationalen Standards der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP)). Die Studien wurde anhand des TREND-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Studiendokumente der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 herangezogen (3-7, 9-18) und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen des Studienprogramms zu Glucarpidase nicht erhoben. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Glucarpidase erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte einer gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017.

Um die Anforderungen der Verfo zu erfüllen, wurden die Studienpopulationen für die gepoolte Analyse entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten und umfassen nur Patienten, bei denen vor der Verabreichung von Glucarpidase eine dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination vorlag und die mit einer einmaligen Dosis der Zulassungs-konformen Dosierung von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) Glucarpidase behandelt wurden (Wide-Target-Population). Die Daten der konservativen Narrow-Target-Population, die neben einer verzögerten MTX-Elimination zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, werden supportiv in Anhang 4-G dargestellt. Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studien ist in Tabelle 4-3 wiedergegeben. Zudem wurde in diesen Tabellen das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bewertet.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Glucarpidase

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens	
Nutzendimension Mortalität						
Gesamtüberleben						
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
gepoolte Analyse	N = 124 alle Todesfälle n (%): 19 (15,3) Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 11 (8,9) Todesfälle > 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 5 (4,0) unbekannter Todeszeitpunkt n (%): 3 (2,4)				nicht quantifizierbar	
Nutzendimension Morbidität						
Klinisch relevante Reduktion^a (CIR) der MTX-Konzentration						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55 Patienten mit CIR der MTX-Konzentration: n (%) [95 %-KI ^b]: 33 (60,0) [46,8; 71,9] Zeit ^c bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l (Stunden): n = 51 Median (Min; Max): 0,25 (0,2; 192,0)				nicht quantifizierbar	
Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline^d (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55					nicht quantifizierbar
	N ^e	Zeitpunkt	Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	prozentuale Veränderung zu Baseline ^d (%) (Median, Min; Max)	
	50	Baseline	12,80 (0,05; 500,44)	-	-	
47	15 Min.	13,30 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,84 (-99,84; 6840,00)		

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens	
18	8 Tage	41,30 (0,05; 500,44)	0,19 (0,05; 0,62)	-99,49 (-99,93; 174,00)		
50	erste Konz. Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,79 (-99,84; 6840,00)		
50	Peak Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,52 (0,05; 10,99)	-96,68 (-99,39; 6840,00)		
50	Nadir Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,05 (0,00; 3,85)	-99,22 (-100,00; 0,00)		
50	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,18 (0,05; 3,85)	-98,85 (-99,99; 174,00)		
Rebound^f der MTX-Konzentration (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 47				nicht quantifizierbar	
	Absoluter Anstieg ^g der MTX-Konzentration gegenüber dem niedrigsten (Nadir)-Wert n (%): 11 (23,4) > 1 - ≤ 2 µmol/l n (%): 5 (10,6) > 2 - ≤ 5 µmol/l n (%): 4 (8,5) > 5 - ≤ 10 µmol/l n (%): 2 (4,3) > 10 µmol/l n (%): 0 (0,0) Median (Min; Max) (µmol/l): 2,49 (1,050; 8,070) Mediane (Min; Max) Zeit ^h bis zum Rebound der MTX-Konzentration: 63,27 Stunden (12,00; 107,67)					
Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline						
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population)						
gepoolte Analyse	N = 112				nicht quantifizierbar	
	N ⁱ	Zeitpunkt	Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)		Veränderung zu Baseline ^l (mg/dl) (Median, Min; Max)
	105	Prä-MTX IV	0,70 (0,2; 2,2)	-		-
	111	Baseline	2,10 (0,5; 6,9)	-		-
	111	Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,00 (0,5; 7,7)		0,00 (-1,8; 2,2)
51	Tag 10	2,30 (0,7; 5,9)	1,31 (0,2; 8,3)	-0,60 (-3,6; 2,5)		

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens
41	Tag 11	2,40 (0,7; 5,9)	1,20 (0,2; 10,3)	-0,70 (-3,7; 4,4)	
67	Tag 15	2,10 (0,7; 6,9)	1,10 (0,2; 9,2)	-0,80 (-5,2; 3,3)	
36	Tag 22	2,30 (0,7; 5,4)	0,98 (0,3; 3,5)	-1,21 (-4,2; 1,0)	
111	höchster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,10 (0,5; 12,4)	0,02 (-1,5; 8,4)	
111	niedrigster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,1; 7,3)	-0,90 (-5,2; 1,4)	
111	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,3; 9,2)	-0,84 (-5,2; 7,0)	
Nutzendimension Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Wide-Target-Population (Safety-Population)					
gepoolte Analyse	N = 123 jegliche UE ^k n (%): 107 (87,0) nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) ^k n (%): 26 (21,1) schwere UE (CTCAE ≥ 3) ^k n (%): 78 (63,4) schwere UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekannt) ^k n (%): 86 (69,9) SUE n (%): 53 (43,1) UE, die zum Tod führen n (%): 19 (15,4) UE von besonderem Interesse ^l n (%): 8/91 (8,8) UE von besonderem Interesse ^l (CTCAE ≤ 2) ^k n (%): 1/91 (1,1) UE von besonderem Interesse ^l (CTCAE ≥ 3) ^k n (%): 2/91 (2,2) UE von besonderem Interesse (unbekannter Schweregrad) ^l n (%): 5/91 (5,5) SUE von besonderem Interesse ^l n (%): 0/91 (0,0)				nicht quantifizierbar
a Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) ist definiert als eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum, die in allen Proben Post-Glucarpidase auf ≤ 1 µmol/l gesunken ist. b: KI nach der Newcombe und Altman Methode. c: Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l wird berechnet von dem Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration, die ≤ 1 µmol/l ist, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen ≤ 1 µmol/l. d: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase. Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: ((Bewertung nach Glucarpidase - Baseline)/Baseline) × 100 e: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten. f: Ein Rebound wurde wie folgt definiert: Nach einer Abnahme der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ist nach einem erneuten Anstieg die MTX-Konzentration mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um > 1 µmol/l höher als der niedrigste (Nadir)-Wert.					

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>g: Absoluter Anstieg ist der maximale Anstieg der MTX-Konzentration gegenüber der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase.</p> <p>h: Die Zeit bis zum Rebound ist die Zeit von der ersten Glucarpidase-Dosis bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die MTX-Konzentration die Rebound-Kriterien erfüllt.</p> <p>i: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>j: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung – Baseline. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>k: Basierend auf den Einzelstudien, wurde zur Schweregradeinstufung der UEs in den Einzelstudien PR001-CLN-01 und PR001-CLN-03 der WHO-Toxizitätsgrad verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>l: UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse beziehen sich deshalb nur auf 91 Patienten und nicht auf 123 Patienten.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) gilt als dann erreicht, wenn bei einem Patienten die Plasma- oder Serum-MTX-Konzentration in allen nach der Verabreichung von Glucarpidase entnommenen Proben $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist (14-17).

33 von 55 Patienten (60,0 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) erreichten eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Die mediane Zeit bis zur ersten MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ nach der Verabreichung von Glucarpidase betrug 15 Minuten bzw. 0,25 Stunden (Spanne: 0,2 - 192,0 Stunden) (Tabelle 4-3).

Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

Die mediane MTX-Konzentration zu Baseline für die Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) betrug 12,80 µmol/l. Innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung von Glucarpidase fiel der mediane Wert auf 0,17 µmol/l (Spanne: 0,01 - 10,99 µmol/l) und blieb bis zur letzten Messung an Tag 8 unter 1,0 µmol/l. Damit ergibt sich eine mediane prozentuale Veränderung der ersten Konzentrationsmessung gegenüber Baseline von mehr als -98 %. Bis zur letzten Messung an Tag 8 blieb die Reduktion der MTX-Konzentration konstant bei mindestens 97 % bestehen (Tabelle 4-3).

Rebound der MTX-Konzentration

Sollte nach einer Abnahme der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase die MTX-Konzentration erneut ansteigen und mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um > 1 µmol/l höher als der niedrigste (Nadir)-Wert sein, so wurde dieser Anstieg der MTX-Konzentration als Rebound definiert.

Bei 11 von 47 Patienten (23,4 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) kam es nach Abnahme und Erreichen der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase zu einem erneuten Anstieg der MTX-Konzentration (Rebound) im Median auf einen absoluten Wert von 2,49 µmol/l (Spanne: 1,050 - 8,070 µmol/l). Die mediane Zeit zum Rebound betrug 63,27 Stunden (Spanne: 12,00 - 107,67 Stunden) (Tabelle 4-3).

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

Patienten in der Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) zeigten eine mediane Veränderung der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline von -0,84 mg/dl (Spanne: -5,2 - 7,0 mg/dl) zum Zeitpunkt der letzten Bewertung nach der Gabe von Glucarpidase. Der mediane Baseline-sCr-Wert betrug 2,10 mg/dl (Spanne: 0,5 - 6,9 mg/dl) und der mediane sCr-Wert der letzten Bewertung nach der Glucarpidase-Dosis betrug 0,90 mg/dl (Spanne: 0,3 - 9,2mg/dl) (Tabelle 4-3).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Toxizität aufgrund von hochdosierten (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 akutem Nierenversagen (Acute Kidney Injury, 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 (20).

Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, sowie bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität stehen nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung, die die potenziell lebensbedrohliche MTX-Konzentration entweder nur unzureichend oder erst nach einem langen Zeitraum senken. Insbesondere die invasiven Methoden, wie die mechanischen Dialyse- oder Filtrationsverfahren, führen bei den kritisch-kranken Krebspatienten zudem verstärkt zu Komplikationen und die Gefahr eines ausgeprägten Rebound-Effekts der MTX-Konzentration ist erhöht (21-24).

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

Versuche, MTX durch Hämodialyse zu extrahieren, führen zu einer vorübergehenden, geringen Abnahme der Plasmakonzentration von MTX, sodass eine kombinierte oder wiederholte Anwendung erforderlich ist, um die MTX-Konzentration wirksam zu senken. Die Peritonealdialyse allein führt nur zu einer minimalen Abnahme der MTX-Plasmakonzentration (21). High-Flux-Hämodialyse ist die wirksamste Methode zur extrakorporalen Entfernung von MTX, erfordert aber tägliche Behandlungen über einen Zeitraum von fünf bis sechs Tagen (vier bis sechs Stunden pro Sitzung) (25).

Die Behandlung mit Glucarpidase hat auch eine reduzierte Mortalität zufolge. Daten einer amerikanischen Krankenkassendatenanalyse von Krebspatienten mit MTX-Toxizität, welche entweder mit Glucarpidase oder mit Dialyse-Verfahren therapiert wurden, veranschaulichen, dass die Mortalitätsraten zugunsten von Glucarpidase ausfielen. Diese lagen nach 30 Tagen mit 13,3 % niedriger als bei Patienten, die eine Dialyse erhielten (35 %) (26). Die in diesem Dossier dargestellten deskriptiven Raten an Todesfällen mit insgesamt 15,3 % bestätigen die Ergebnisse der Krankenkassenanalyse. Mit Glucarpidase steht erstmals eine zielgerichtete Notfallbehandlung zur Verfügung, die das Gesamtüberleben im Vergleich zu dem Einsatz von Dialyseverfahren deutlich verlängern kann.

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

Die nach Spaltung von MTX entstandenen Metabolite DAMPA und Glutamat werden in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden, was die Eliminierung von MTX auch bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität ermöglicht. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der sCr-Werte mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt korreliert (27, 28). Im Rahmen einer HD-MTX-Therapie kann ein lebensbedrohliches HD-MTX-induziertes AKI auftreten, infolgedessen es zu einem Anstieg der sCr-Werte kommt (29). Dabei ist die Mehrzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zunächst asymptomatisch. Grundsätzlich sind Patienten mit dem höchsten Schweregrad eines AKI und entsprechend stark erhöhten sCr-Werten dem größten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kongestivem Herzversagen ausgesetzt (28). Das Auftreten eines AKI ist zudem mit der Genese für eine chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) und einer Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage Renal Disease, ESRD) sowie mit einem reduzierten progressionsfreien Überleben verbunden (30). Die Stabilisierung und Reduktion des sCr-Wertes ist durch die Korrelation mit auftretendem AKI, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen daher als zentraler Parameter zu bewerten, um renale Langzeitschäden zu vermeiden.

Bei einer Therapie mit Glucarpidase liegen die sCr-Werte zehn Tage nach Verabreichung bereits nur noch bei einem Wert von 1,31 mg/dl (Spanne: 0,2 - 8,3 mg/dl) und reduzieren sich bis Tag 22 auf 0,98 mg/dl (Spanne: 0,3 - 3,5 mg/dl). Die Reduktion der sCr-Werte verdeutlicht eine verbesserte Nierenfunktion innerhalb von zwei Wochen. Zudem kann das Risiko für renale Langzeitschäden, wie das Auftreten von AKI oder kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden. Darüber hinaus zeigen Daten aus der Literatur, dass sich die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die des Krankenhausaufenthalts signifikant verkürzt (26).

Glucarpidase weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und ist seit 2012 in den USA als Therapie zugelassen und wird seit ca. 15 Jahren in Europa im Rahmen von Compassionate Use Programmen verabreicht. Mechanische Filtrations- und Dialysetechniken sind durch ihren invasiven Charakter und einer Vielzahl an Nebenwirkungen gekennzeichnet, denn insbesondere bei kritisch-kranken Krebspatienten können hierdurch verstärkt Komplikationen wie z. B. Anämie, Herzstillstand, Thrombozytopenie, Blutungen an der Katheteraustrittsstelle oder Muskelkrämpfe auftreten (22).

Der medizinische Bedarf für Glucarpidase spiegelt sich ebenfalls im aktuellen „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB)-Antrag der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen 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“ (31). Des Weiteren wird der Einsatz von Glucarpidase bei massiver MTX-Ausscheidungsstörung bereits in mehreren Leitlinien empfohlen (32-37).

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glucarpidase. Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1).

Am 11. Januar 2022 erklärte die Europäische Kommission Glucarpidase zu einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) (2). Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Glucarpidase ist in der oben genannten Indikation auf Basis einer gepoolten Analyse der zugeschnittenen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 zu bewerten. Die Daten der zugeschnittenen Einzelstudien werden im Dossier einzeln dargestellt. Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate Use Studien (3-6). Bei der Studie PR001-CLN-017 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie (7). In allen Studien wurde Glucarpidase im Rahmen einer Notfallbehandlung verabreicht.

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechen der Zulassung von Glucarpidase, Erwachsene und Kinder (ab einem Alter von 28 Tagen) mit verzögerter MTX-Elimination oder mit dem Risiko einer MTX-Toxizität, die mit einer Glucarpidase-Dosis von 50 U/kg behandelt wurden (1). In der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die zulassungskonform behandelt wurden. Die Patienten erhielten eine einmalige Glucarpidase-Dosis von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) über einen Zeitraum von fünf Minuten als intravenöse (Bolus)-Injektion. Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Calciumfolinat und konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.

In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration
 - Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline
 - Rebound der MTX-Konzentration
 - Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline
- Sicherheit
 - UE

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Glucarpidase 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.	Studienpopulationen, die nicht der Zulassung von Glucarpidase entspricht (z. B. Kinder < 28 Tage)	gemäß Fachinformation (1).
Intervention	Glucarpidase verabreicht in einer Einzeldosis von 50 U/kg als intravenöse Bolusinjektion über 5 Minuten	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapie-schemata, die nicht der Fachinformation entsprechen.	gemäß Fachinformation (1).
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzen-bewertung auf Basis der Zulassungsstudien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	kein Endpunkt, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO, Sicherheit zur Schadensabwägung (8)
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 der VerfO (8)
Studiendauer	akute Behandlung	keine Dauertherapie	Gemäß Fachinformation liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung von Glucarpidase zwischen 48 - 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (1).
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Interventionsstudie, systematischer Review bzw. systematische Metaanalyse Ergebnisbericht aus einem Studienregister ^a oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Glucarpidase 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.	Studienpopulationen, die nicht der Zulassung von Glucarpidase entspricht (z. B. Kinder < 28 Tage)	gemäß Fachinformation (1).
Intervention	Glucarpidase verabreicht in einer Einzeldosis von 50 U/kg als intravenöse Bolusinjektion über 5 Minuten	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapie-schemata, die nicht der Fachinformation entsprechen.	gemäß Fachinformation (1).
Vergleichs-therapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzen-bewertung auf Basis der Zulassungs-studien
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	kein Endpunkt, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogenen Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (8)
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Fallberichte, Fallserien, Tierstudien, PK/PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, retrospektive Studien	Bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzen-bewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer	akute Behandlung	keine Dauertherapie	Gemäß Fachinformation liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung von Glucarpidase zwischen 48 - 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist (1).
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Interventionsstudie, systematischer Review bzw. systematische Metaanalyse Ergebnisbericht aus einem Studienregister ^a oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliographische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen) mit Glucarpidase

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02. Februar 2022). Für jede Datenbank wurde eine eigene Suchstrategie verwendet. Die Suche dient der Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Dies erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchen bei MEDLINE sowie bei EMBASE wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche nach RCT hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte, kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter (38) sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter (39) verwendet.

Die Suchstrategien für Studien nach RCT und weitere Untersuchungen sind in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach Studien mit Glucarpidase (RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen)

Für die Identifizierung relevanter RCT-Studien, nicht randomisierter vergleichender Studien und Studien weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal – Suchportal der WHO, das Suchportal für klinische Daten der EMA sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte eine Recherche zur Identifizierung relevanter RCT-Studien, nicht randomisierter vergleichender Studien und Studien aus weiteren Untersuchungen aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V (Suchzeitpunkt: 02.02.2022). Die Suchstrategie beinhaltete als Suchbegriffe den Wirkstoffnamen (Glucarpidase), Handelsnamen (Voraxaze) sowie Synonyme (Carboxipeptidase G2, CarboxipeptidaseG2, „OP-07“, OP07, CPDG2 und „CPD-G2“). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Suche wurde über den Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 unabhängig von zwei Personen auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einschätzungen wurden durch Diskussion und bei Bedarf durch eine dritte Person aufgelöst.

Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5, Abschnitt 4.3.2.2.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) aufgenommen. Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgeführt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin bewertet. Abweichenden Einschätzungen wurden durch Diskussion und bei Bedarf durch eine dritte Person aufgelöst. Bei Erfüllung aller unter Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5, Abschnitt 4.3.2.2.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) aufgenommen. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D aufgeführt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen auf der Seite des Arzneimittelinformationssystem AMIce und dem Suchportal für klinische Daten der EMA wurde verzichtet.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Abweichenden Einschätzungen wurden durch Diskussion und bei Bedarf durch eine dritte Person aufgelöst und relevante Studien in den Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5, Abschnitt 4.3.2.2.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) aufgenommen. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelten Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, im Studienbericht, statistischen Nachberechnungsdokumenten, möglichen Publikationen und im Registerbericht abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des „Intention-To-Treat“ (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (40) ableiten zu können (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte	
			deutlich		mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 (40). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen der eingeschlossenen einarmigen Compassionate Use-Studien Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 sowie der zweiarmligen Interaktionsstudie PR001-CLN-017 wurden anhand des Item 1 bis 22 des TREND-Statements 2004 (41) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-44 und die Charakterisierung der Intervention ist in Tabelle 4-45 dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung dient eine gepoolte Analyse der Zulassungsstudien von Glucarpidase: PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017. Im Dossier werden die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sowohl für die gepoolte Analyse als auch für die Einzelstudien dargestellt. Dargestellt wird eine entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnittene Patientenpopulation, um die Anforderungen der VerFO zu erfüllen. Die zugeschnittene Population (nachfolgend Wide-Target-Population genannt) umfasst alle Patienten, bei denen vor der Verabreichung von Glucarpidase eine dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination vorlag.

Eine verzögerte MTX-Elimination wird über die Höhe der MTX-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der MTX-Verabreichung definiert (21, 29, 42). Dabei gilt eine MTX-Elimination beispielweise als verzögert, wenn die MTX-Plasmakonzentration größer als zwei Standardabweichungen (standard deviation, 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 Stunden nach dem Ende der MTX-Infusion (21).

In einer internationalen Konsensus-Leitlinie zur Anwendung von Glucarpidase bei Patienten mit HD-MTX-induziertem AKI und verzögerter MTX-Elimination wurden entsprechende Schwellenwerte in einen Zeit- und Dosis-abhängigen Kontext gesetzt. (29). 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 $< 8 \text{ g/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) für < 6 Stunden erhalten, ein Dosierungsschema, das für Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (PZNSL) verwendet wird. Daher werden von Einrichtungen, wie bei den Krankenhäusern des University College London, zusätzliche Schwellenwerte für die MTX-Plasmakonzentration in Betracht gezogen (43). 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.

Daher werden unterstützend im Dossier Daten von Patienten dargestellt, die neben einer verzögerten MTX-Elimination zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Diese Patientenpopulation wird nachfolgend im Dossier als Narrow-Target-Population bezeichnet. Die Definition einer eingeschränkten Nierenfunktion ist ein sCr-Wert von $> 1,5$ -mal der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) oder eine berechnete Kreatinin-Clearance (creatinin clearance, CrCl) von $< 60 \text{ ml/Minute}$ (22, 42, 44). Im Rahmen einer HD-MTX-induzierten Toxizität sind sCr und damit einhergehend die CrCl häufig inadäquate Marker für die frühzeitige Identifizierung eines AKI, da ein sCr-Anstieg bzw. eine Abnahme der CrCl deutlich verzögert sein und vom Zeitpunkt einer beginnenden Nierenschädigung abweichen kann. Die Narrow-Target-Population stellt daher eine konservative Analyse der Studiendaten und enger gefasste Definition als das zugelassene Anwendungsgebiet von Glucarpidase dar.

Im Dossier werden ausschließlich Daten von Patienten der Wide- und Narrow-Target-Population dargestellt, die mit einer einmaligen Dosis der Zulassungs-konformen Dosierung von 50 U/kg (Spanne: $48 - 52 \text{ U/kg}$) Glucarpidase behandelt wurden. Die Daten der Narrow-Target-Population werden supportiv in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Die folgenden Analysepopulationen werden für die Zulassungsstudien zur Analyse der patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Glucarpidase erhalten haben oder die nachweislich eine Nachbeobachtung nach Verabreichung von Glucarpidase hatten (14-18).

Zentrale MTX-HPLC-Population

Die zentrale MTX-HPLC-Population umfasst Patienten, bei denen mindestens eine MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mittels HPLC-Methodik in einem Zentrallabor bestimmt worden ist (14-17).

Renal-Evaluable-Population

Die Renal-Evaluable-Population schließt alle Patienten ein, bei denen mindestens ein Nierenfunktionsparameter (d. h. Messung des sCr-Werts oder gemessene CrCl) nach der ersten Dosis Glucarpidase bestimmt wurde (14-17).

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die Einzelstudien und die gepoolte Analyse werden die in Tabelle 4-7 aufgeführten Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien

Patientencharakteristika	001	002	003	006	017	gepoolte Analyse (Wide-Target-Population)
Demographie						
Alter	•	•	•	•	•	•
Altersgruppe	•	•	•	•	•	•
Geschlecht	-	•	-	•	•	•
Ethnische Herkunft	-	-	-	-	•	•
Körpergröße	•	•	•	•	•	•
Gewicht	•	•	•	•	•	•
Körperoberfläche (BSA)	•	•	•	•	•	•
Tumortyp	•	•	•	•	•	•
Leberfunktionsstörung	-	-	-	-	-	•
Baseline-Charakteristika der Erkrankung						
intravenöse MTX-Dosis	•	•	•	•	•	•
Dauer der intravenösen MTX-Dosis	•	•	•	•	•	•
Baseline (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)	•	•	•	•	-	•
Baseline (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (lokaler Assay)	-	-	-	-	•	-
Prä-MTX sCr	•	•	•	•	•	•
Prä-MTX sCr CTC-Grad	-	•	-	•	-	•
Baseline (Prä-Glucarpidase) sCr	•	•	•	•	•	•

Patientencharakteristika	001	002	003	006	017	gepoolte Analyse (Wide-Target-Population)
Baseline (Prä-Glucarpidase) sCr CTC-Grad	-	•	-	•	-	•
Prä-MTX berechnete CrCl	•	•	•	•	•	•
Baseline (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl	•	•	•	•	•	•
Vor- und Begleittherapien						
Rescue-Behandlung	•	•	•	•	-	•
<p>•: wird dargestellt; -: keine Daten verfügbar. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die im Folgenden in Tabelle 4-8 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt. Im Rahmen des Studienprogramm zu Glucarpidase wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, daher werden keine Daten zur Lebensqualität dargestellt

Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Sicherheit UE ^a
		CIR	Veränderung der MTX-Plasmakonzentration	Patienten mit Rebound	Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte	
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	•	•	•	•	•	•
PR001-CLN-002	•	•	•	•	•	•
PR001-CLN-003	•	•	•	-	•	•
PR001-CLN-006	•	•	•	•	•	•
PR001-CLN-017 ^b	-	-	-	-	-	•

Studie	Mortalität	Morbidität			Sicherheit UE ^a
		CIR	Veränderung der MTX- Plasma- konzentration	Patienten mit Rebound	
<p>●: Endpunkt in Studie erhoben.</p> <p>a: UE beinhaltet jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE; UE, die zum Tod führen, UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse.</p> <p>b: In der Studie PR001-CLN-017 wurden nur Endpunkte zur Sicherheit erhoben.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wurde in den Zulassungsstudien (PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017) nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben. Gemäß des jeweiligen Studienprotokolls wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse die Anzahl jeglicher Todesfälle dokumentiert, die innerhalb der im Protokoll festgelegten Beobachtungsphase auftraten (3-7).

Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 waren die in den Case Report Forms (CRFs) gemachten Angaben zu Todesfällen teilweise unvollständig. Aus diesem Grund wurde für jeden Patienten eine post-hoc Überprüfung sämtlicher Patientenakten auf Hinweise eines Todesfalls durch den Prüfarzt durchgeführt (45). Es wurden alle Todesfälle unabhängig vom Nachweis eines Follow-Ups dokumentiert. Im Dossier werden die überprüften Daten präsentiert. Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien erfolgte die Bestimmung des Gesamtüberlebens in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien.

Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die Safety-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Validierung

Das Gesamtüberleben wird in allen Zulassungsstudien unabhängig von der Einschätzung der der behandelten Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Mortalität ist per Definition (8, 40) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) als patientenrelevant zu bewerten (46).

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in den Zulassungsstudien (PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006) anhand folgender Endpunkte:

- klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration
- Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline
- Rebound der MTX-Konzentration
- Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline

In der Zulassungsstudie PR001-CLN-017 wurden keine Endpunkte zur Morbidität erhoben.

Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

Operationalisierung

Als klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration wurde in den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 retrospektiv, nach Rücksprache mit der Food and Drug Administration (FDA), der MTX-Konzentrationswert von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ definiert. Sie gilt als dann erreicht, wenn bei einem Patienten in allen nach der Verabreichung von Glucarpidase entnommenen Plasma- oder Serumproben die MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist (14-17) Bei einer MTX-Konzentration von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird das Risiko eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, als gering eingeschätzt (14-17).

Bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunoassays kommt es bis zu 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase zu einer Interferenz zwischen MTX und dem Metabolit DAMPA und damit zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration. Daher erfolgte in den Zulassungsstudien die Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC-Methodik in einem Zentrallabor (14-17). Für die klinischen Behandlungsanforderungen wurden parallel MTX-Konzentrationen mittels lokaler Immunoassays bestimmt (14-17).

Die Blutproben zur Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC-Methodik wurden aus einer frischen Venenpunktion unmittelbar vor der ersten Dosis Glucarpidase (0 Minuten), nach 15 Minuten, nach 30 Minuten, nach einer Stunde, nach zwei Stunden, nach vier Stunden, und alle 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase entnommen, bis die MTX Konzentrationen 0,05 - 0,1 $\mu\text{mol/l}$ betragen (14-17). Diese Werte liegen deutlich unterhalb der Grenzwerte zum Erreichen einer CIR (anhaltende MTX-Konzentration Post-Glucarpidase von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$), da erst retrospektiv eine MTX-Konzentration von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ als Grenzwert einer CIR definiert wurde (14, 15, 17). In der Studie PR001-CLN-003 wurde abweichend zu den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 die Blutproben zur Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC gemäß der Studienunterlagen nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase entnommen (16). Die Blutproben wurden sofort auf Eis gekühlt und das Plasma oder das Serum (Studie PR001-CLN-001) so schnell wie möglich gewonnen. Das Plasma bzw. das Serum wurde anschließend entweder mit einer einnormalen Salzsäure behandelt oder fünf Minuten lang auf 80°C erhitzt, um Glucarpidase zu inaktivieren und die weitere Spaltung von MTX und Calciumfolinat zu verhindern. Bis zur HPLC-Analyse in einem Zentrallabor wurde das Plasma bzw. das Serum bei -20°C bis -70°C gelagert. Für Behandlungsentscheidungen wurde zur Bestimmung der MTX-Konzentration auf die Verwendung lokaler Immunoassays zurückgegriffen (14-17).

Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erfolgte die Bestimmung der CIR (d. h. das Erreichen einer dauerhaften MTX-Plasma-/Serumkonzentrationen von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ Post-Glucarpidase, gemessen mittels HPLC) in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien. In der Studie PR001-CLN-003 war eine Blutprobenentnahme a priori nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung geplant. Im Rahmen der statistischen Nachberechnungen für die zulassungskonforme Population der gepoolten Analyse wurde überprüft, ob auch Werte für Blutproben vorlagen, die später als zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung erhoben wurden. Lagen diese Werte vor, wurden sie post hoc ebenfalls in für die Studie PR001-CLN-003 sowie für die gepoolte Analyse aller Studien berücksichtigt und im Dossier dargestellt.

Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen. Dargestellt wird der Anteil an Patienten, die eine CIR erreicht haben, sowie die Zeit bis zu einer MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ nach der Verabreichung von Glucarpidase.

Validierung

Die CIR der MTX-Konzentration wurde in den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 anhand der HPLC-Methode ausgewertet. Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX und MTX-Metabolite oder mit endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Kommt es im Rahmen einer HD-MTX-Therapie zu einer verzögerten MTX-Elimination oder einer MTX-Toxizität ist der Patient einer potenziell lebensbedrohlichen Notfallsituation ausgesetzt. Eine längere Exposition mit einer hohen lokalen und/oder hohen systemischen MTX-Konzentrationen kann zu Nieren- und Gewebsschäden führen und/oder eine lebensbedrohliche, systemische Toxizität auslösen (20, 21, 50). Etwa 2 - 12 % der mit HD-MTX behandelten Erwachsenen und < 4 % der pädiatrischen Patienten weisen ein AKI infolge einer vorangegangenen MTX-induzierten Nephrotoxizität auf (23, 29, 51, 52). Erhöht sich aufgrund eines chronischen Nierenversagens die MTX-Konzentration im Blutplasma, kann es zu einer Myelosuppression, Mukositis (orale und gastrointestinale), Hepatotoxizität, Neurotoxizität und in schweren Fällen zu einem Multiorganversagen kommen (21, 23, 50). Die Mortalität im Zusammenhang mit einer unbehandelten HD-MTX-Toxizität liegt bei etwa knapp 1 - 5 % (21, 29).

In Deutschland ist derzeit keine spezifische Therapie zur Behandlung einer systemisch toxischen MTX-Konzentration zugelassen. Zur Therapie bei stark erhöhten, systemischen MTX-Konzentrationen stehen ausschließlich mechanische Filtrations- und Dialysetechniken sowie Therapie-begleitende Maßnahmen zur Verfügung (Alkalisierung des Urins, Hyperhydratation, Calciumfolinat). Wird durch Glucarpidase bei den Patienten eine CIR erreicht, also eine dauerhafte Senkung der MTX-Konzentration auf $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird das Risiko einer schweren MTX-Toxizität stark reduziert (9-12). Die Reduktion der Symptomatik und die Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden und die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant einzuschätzen (46).

Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

Operationalisierung

In den Zulassungsstudien wurde die MTX-Konzentration entweder im Plasma oder im Serum (Studie PR001-CLN-001) bei den Patienten zu mehreren Zeitpunkten mittels der HPLC-Methode gemessen und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zur Baseline ermittelt (14-17). Die Probenweiterverarbeitung wurde wie bereits unter dem Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ beschrieben, durchgeführt. Baseline ist laut Studienprotokoll als der Wert definiert, der als letztes vor der Verabreichung von Glucarpidase erhoben wurde, sofern nicht anders angegeben. MTX-Konzentrationen, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurden mit einem Wert von 0,05 µmol/l imputiert. Bei fehlenden MTX-Konzentrationen wurde kein Wert imputiert (9-12). Die prozentuale Veränderung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) wurde nach 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, einem Tag, zwei Tagen, drei Tagen, vier Tagen, fünf Tagen, sechs Tagen, sieben Tagen und acht Tagen nach Verabreichung von Glucarpidase bestimmt (14, 15, 17). Abweichend dazu wurde in der Studie PR001-CLN-003 eine Bestimmung der MTX-Konzentration nur bis 120 Minuten nach Verabreichung von Glucarpidase durchgeführt (16). Die Zielzeitpunkte mit den entsprechenden, tolerierten Entnahmezeitfenstern sind in Tabelle 4-9 aufgeführt.

Tabelle 4-9: Zeitpunkte der Probenentnahme zur Bestimmung der Veränderung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mit tolerierten Zeitfenstern und angestrebten Zielzeitpunkten

Zeitpunkt	Zeitfenster	Zielzeitpunkte
15 Minuten	> 0 - ≤ 22,5 Minuten	15 Minuten
30 Minuten	> 22,5 - ≤ 45 Minuten	30 Minuten
60 Minuten	> 45 - ≤ 90 Minuten	60 Minuten
120 Minuten	> 90 - ≤ 150 Minuten	120 Minuten
4 Stunden	> 150 <Minuten - ≤ 5,5 Stunden	4 Stunden
1 Tag	> 12 - ≤ 36 Stunden	24 Stunden
2 Tage	> 36 - ≤ 60 Stunden	48 Stunden
3 Tage	> 60 - ≤ 84 Stunden	72 Stunden
4 Tage	> 84 - ≤ 108 Stunden	96 Stunden
5 Tage	> 108 - ≤ 132 Stunden	120 Stunden
6 Tage	> 132 - ≤ 156 Stunden	144 Stunden
7 Tage	> 156 - ≤ 180 Stunden	168 Stunden
8 Tage	> 180 - ≤ 204 Stunden	192 Stunden
Quelle: SAP der Studie PR001-CLN-001 (9), Studie PR001-CLN-002 (10), Studie PR001-CLN-003 (11), Studie PR001-CLN-006 (12).		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Wurden mehrere MTX-Werte innerhalb desselben Zeitfensters erfasst, wurde derjenige MTX-Wert verwendet, dessen tatsächlicher Erhebungszeitpunkt dem Zielzeitpunkt am nächsten liegt. Liegt ein tatsächlicher Erhebungszeitpunkt im Zeitfenster auf der Grenze zu zwei Zielzeitpunkten wird er dem früheren Zielzeitpunkt zugeordnet. Wenn für dasselbe Datum und dieselbe Uhrzeit mehrere Bestimmungen des MTX-Werts durchgeführt wurden, so wurde aus den einzelnen Bestimmungen der Mittelwert gebildet und dieser als repräsentativer Wert verwendet (9-12).

Fehlte die Entnahmezeit, aber das Entnahmedatum war bekannt und dieses lag eindeutig nach dem Zeitpunkt der Verabreichung von Glucarpidase, dann wurde das Datum der Entnahme den Stundenwerten zugeordnet, die an diesem Tag den Zielzeitpunkten entsprachen (Ausgangszeitpunkt war das Datum der Glucarpidase-Verabreichung). Wenn die Entnahmezeit fehlte und das Entnahmedatum übereinstimmend mit dem Datum der Glucarpidase-Verabreichung war, wurde dieser Datensatz als fehlend behandelt (9-12).

In der gepoolten Analyse wurde die Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zur Baseline analog zu den einzelnen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 berechnet. In der Studie PR001-CLN-003 war eine Blutprobenentnahme a priori nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung geplant. Im Rahmen der statistischen Nachberechnungen für die zulassungskonforme Population der gepoolten Analyse wurde überprüft, ob auch Werte für Blutproben vorlagen, die später als zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung erhoben wurden. Lagen diese Werte vor, wurden sie post hoc ebenfalls in für die Studie PR001-CLN-003 sowie für die gepoolte Analyse aller Studien berücksichtigt und im Dossier dargestellt.

Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die MTX-Konzentration zu den jeweiligen Zeitpunkten sowie die Veränderung zu Baseline.

Validierung

Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX und MTX-Metabolite sowie endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Durch die nephrotoxische Wirkung von MTX kann es unter der Behandlung mit einer HD-MTX-Therapie, zu Nierenfunktionsstörungen mit verzögerter MTX-Elimination und einem daraus resultierenden deutlichen Anstieg der MTX-Konzentration kommen (29). Anhaltend hohe systemische MTX-Konzentrationen können, wie bereits oben beschrieben, zu schweren bis lebensbedrohlichen Symptomen führen, die eine Notfallbehandlung erfordern. Die Inzidenz einer HD-MTX-induzierten, akuten Nierenschädigung variiert, je nach behandelte Patientengruppe zwischen 3 - 7 %, (52-54). Die Mortalität im Zusammenhang mit einer unbehandelten HD-MTX-Toxizität liegt bei etwa knapp 1 - 5 % (21, 29).

Bei der MTX-Toxizität besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration und der Expositionsdauer. Der Schweregrad der MTX-Toxizität ist direkt proportional zur Dauer der MTX-Exposition und wird nicht allein durch die Überschreitung der kritischen Konzentrationsschwelle bestimmt (55-58). Um schwere bzw. lebensbedrohliche Folgen zu vermeiden, muss eine schnelle Reduktion der MTX-Konzentration erreicht werden.

Durch den raschen Abbau von MTX durch Glucarpidase, welches durch die Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline gemessen werden kann, wird sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Exposition gegenüber zirkulierendem MTX deutlich verringert. Das Risiko des Patienten, eine langanhaltende Nierenschädigung oder eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, wird durch Glucarpidase somit stark reduziert. Die Reduktion der Symptomatik und die Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden und die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patienten-relevant einzuschätzen (46).

Rebound der MTX-Konzentration

Operationalisierung

Über die MTX-Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methodik wurde in den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 die Anzahl an Patienten ermittelt, die die Kriterien eines Rebounds (absoluter Anstieg) erfüllten. Laut den jeweiligen Studienunterlagen der Zulassungsstudien lag ein Rebound dann vor, wenn bei einem Patienten nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ein erneuter Anstieg zu verzeichnen war. Dabei mussten folgende Kriterien erfüllt sein (9, 10, 12):

- Die MTX-Konzentration zu einem nominalen Zeitpunkt (tn) Post-Glucarpidase musste mindestens um das > 2-fache größer sein, als die minimale MTX-Konzentration die Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt tn gemessen wurde.
- Der Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt tn musste, ausgehend vom Minimalwert vor tn, > 1 µmol/l sein.

In der PR001-CLN-003-Studie wurde ein Rebound der MTX-Konzentration nicht analysiert, da in dieser Studie die MTX-Konzentrationen nur zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung gemessen wurde (16). Die Ermittlung des Rebounds erfolgte anhand der MTX-Konzentrationsmessungen Post-Glucarpidase, die 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, vier Stunden, einen Tag, zwei Tage, drei Tage, vier Tage, fünf Tage, sechs Tage, sieben Tage, acht Tage, 15 Tage und 22 Tage nach Verabreichung von Glucarpidase durchgeführt wurden (15, 17).

In der gepoolten Analyse erfolgte die Definition und die Bestimmung des Rebounds der MTX-Konzentration analog zu den Einzelstudien.

Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten, bei denen nach obiger Definition ein Rebound verzeichnet wurde, sowie die Zeit von der Verabreichung von Glucarpidase bis zum Eintreten eines Rebounds.

Validierung

Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX, und MTX-Metabolite sowie endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen gehören zu den primären Faktoren, die das Ausmaß der systemischen Toxizität, Gewebeschäden und potenzieller Langzeitfolgen bestimmen (20, 21, 50). Grundlegendes Ziel bei der Therapie von MTX-Toxizitäten besteht darin die MTX-Konzentration möglichst zügig zu senken und auf einem tolerierbaren Spiegel zu halten. Die bisher einzigen in Deutschland zur Verfügung stehenden Methoden, einer drohenden MTX-Toxizität zu begegnen, sind die Anwendung mechanischer Verfahren wie High-Flux-Hämodialyse oder Hämodiafiltration. Diese mechanischen Verfahren zur Elimination anhaltend hoher MTX-Konzentration weisen das Problem des "Rebounds" nach Beendigung der Behandlungen auf. Der Wiederanstieg der MTX-Konzentration nach dialytischen Verfahren kann im Bereich von 10 - 221 % der MTX-Konzentration nach der Dialyse und im Bereich von 90 - 100 % des MTX-Spiegels vor dem Verfahren liegen (21). Erreichen MTX-Konzentrationen durch einen Rebound erneut ein kritisches Niveau, so erhöht sich daraus folgend die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen.

Zurückgeführt wird das Rebound-Phänomen auf eine Umverteilung von MTX aus intrazellulären Kompartimenten, die für die Entfernung mittels Hämodialyse unzugänglich sind. MTX ist proteingebunden (ca. 50 %) und hat ein relativ hohes Verteilungsvolumen. Daher sind hämodialytische Verfahren zur MTX-Elimination suboptimal und erfordern wiederholte Behandlungsanwendungen, um eine anhaltende Senkung der MTX-Konzentrationen zu erreichen. Darüber hinaus bergen dialytische Verfahren die mit einem Zugang verbundenen Risiken, einschließlich Infektionen und Blutungen, welche bei immungeschwächten oder thrombozytopenischen Krebspatienten erhöht sein können. Auch kann die Hämodialyse zu einer Hypophosphatämie führen, was eine zusätzliche Überwachung des Patienten und möglicherweise weitere Anwendungen erfordert. Zusätzlich kann sich durch den Rebound und den wiederholten Einsatz eines dialytischen Verfahrens die Fortsetzung und somit der Behandlungserfolg der häufig lebensrettenden Krebstherapie verzögern (59).

Anders als zeitaufwendige (mehrtätige) dialytische Verfahren, wird Glucarpidase einmalig als fünfminütige Bolusinjektion verabreicht. Weitere Maßnahmen zur Reduzierung der MTX-Konzentration sind in der Regel nach Behandlung mit Glucarpidase nicht erforderlich (60). Aus zulassungsrelevanten klinischen Wirksamkeitsstudien ist zwar bekannt, dass bei Patienten, die mit Glucarpidase behandelt werden, ein MTX-Rebound auftreten kann, aber die Rebound-Melderate von 0,005 weist darauf hin, dass dies kein Ereignis ist, über das in der klinischen Praxis routinemäßig berichtet wird (61). Auch das Ausmaß und die Häufigkeit des Rebound-Effekts ist unter Behandlung mit Glucarpidase gegenüber anderen Methoden deutlich reduziert und von keinem Patienten wird über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit MTX-Werten aufgrund eines Rebounds unter Glucarpidasebehandlung berichtet (24, 29, 61).

Das Risiko des Patienten, durch einen Rebound der MTX-Konzentration verursachte, Komplikationen mit langanhaltenden Schädigungen zu erleiden, wird unter der Behandlung mit Glucarpidase stark reduziert. Die Reduktion der Symptomatik und der damit einhergehenden Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant einzuschätzen (46).

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

Operationalisierung

Serumkreatinin-Werte wurden unmittelbar vor der MTX-Verabreichung (Prä-MTX IV), unmittelbar vor Verabreichung von Glucarpidase (Baseline), direkt nach der Verabreichung von Glucarpidase (Post-Glucarpidase) sowie 1 - 10Tage, 14 Tage und 21 Tage Post-Glucarpidase in einem lokalen Labor gemessen und die jeweilige Veränderung gegenüber Baseline bestimmt. Tolerierte Zeitspannen der Probenentnahme für den Zielzeitpunkt Tag 15 waren Tag 12 - 18 und für den Zielzeitpunkt Tag 22 waren es Tag 19 - 25 (9-12).

Wurden mehrere sCr-Werte innerhalb desselben Zeitfensters erfasst, wurde derjenige sCr-Wert verwendet, dessen tatsächlicher Erhebungszeitpunkt dem Zielzeitpunkt am nächsten liegt. Lag ein tatsächlicher Erhebungszeitpunkt im Zeitfenster auf der Grenze zu zwei Zielzeitpunkten wurde er dem früheren Zielzeitpunkt zugeordnet. Wurden an ein- und denselben Tag mehrere Werte erhoben, wurde der Mittelwert aus den einzelnen Bestimmungen gebildet und dieser als repräsentativer Wert verwendet (9-12).

In der gepoolten Analyse erfolgte die Erhebung der Veränderung der Serumkreatin-Werte analog zu den Einzelstudien.

Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden für die Renal-Evaluable-Population (Wide-Target-Population) präsentiert. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen. Im Dossier dargestellt werden die sCr-Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten sowie die Veränderung zu Baseline.

Validierung

Die Messung des Serumkreatin-Wert ist eine gängige Praxis zur Bestimmung von Nierenfunktionsparametern und wird im Praxis- und Klinikalltag routinemäßig vom Fachpersonal in dafür ausgestatteten Laboren durchgeführt. Ein Anstieg des sCr innerhalb von 24 - 36 Stunden um > 50 % gegenüber des Ausgangswerts 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 (29, 62). Die Erhebung der sCr-Werte erfolgte routinemäßig durch geschultes Personal in einem lokalen Labor, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten ist.

Patientenrelevanz

Im Rahmen einer HD-MTX-Therapie kann während oder kurz nach dem Ende der HD-MTX-Infusion ein lebensbedrohliches HD-MTX-induziertes AKI auftreten. (29). Dabei ist die Mehrzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zunächst asymptomatisch. Die renale Entgiftungs- bzw. Klärleistung und somit die Funktionalität der Niere kann unter anderem mit Hilfe des sCr abgeschätzt werden, da Kreatinin physiologisch als Abbauprodukt des Energiestoffwechsels mit dem Harn ausgeschieden wird. Ein Anstieg des sCr um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden bzw. um das $\geq 1,5$ -fache gegenüber Baseline ist gemäß CTCAE und den Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) mit der Entstehung eines AKI assoziiert (63, 64). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der sCr-Werte um $\geq 0,3$ mg/dl bzw. $\geq 0,5$ mg/dl mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt korreliert (27, 28). Grundsätzlich sind Patienten mit dem höchsten Schweregrad eines AKI und entsprechend stark erhöhten sCr-Werten dem größten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kongestivem Herzversagen ausgesetzt (28). Das Auftreten eines AKI ist zudem mit der Genese für eine CKD und einer ESRD verbunden. Eine Meta-Analyse von 13 Kohortenstudien ergab, dass Patienten mit dem schwersten AKI auch das höchste Risiko für eine CKD oder ESRD aufweisen (65). Die Stabilisierung und Reduktion des sCr-Wertes ist durch die Korrelation mit auftretendem AKI, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen als patientenrelevant zu bewerten. Bei erwachsenen Männern bzw. Frauen liegen die sCr-Werte zwischen 0,6 - 1,2 mg/dl bzw. 0,5 - 1,0 mg/dl im physiologischen Bereich. Physiologische sCr-Werte bei Kindern können je nach Alter variieren und zwischen 0,2 - 1,0 mg/dl liegen (66).

Die Reduktion der Symptomatik und der damit einhergehenden Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant einzuschätzen (46).

4.2.5.2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für die Zulassungsstudien (PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017) werden folgende Gesamtraten für die Safety-Population (Wide-Target-Population) dargestellt:

- jegliche UE
- UE nach Schweregrad
 - nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)
 - schwere UE (CTCAE ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Tod führen
- UE von besonderem Interesse

- UE von besonderem Interesse nach Schweregrad
 - nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE \leq 2)
 - schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE \geq 3)
- SUE von besonderem Interesse

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden nicht erhoben, da die Studienmedikation nur einmalig verabreicht wurde. UE, die zum Studienabbruch führten, wurden ebenfalls nicht erhoben.

Für jegliche UE erfolgt im Dossier zudem eine Detaildarstellung der häufigsten (\geq 10 %) UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT). Für schwere UE und SUE erfolgt eine Detaildarstellung der häufigsten (\geq 5 %) UE nach SOC und PT.

Für UE, die zum Tod führen, UE von besonderem Interesse, nicht schwere UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse erfolgt eine Detaildarstellung für alle SOC und PT unabhängig von der Ereignisrate. Auch hier erfolgt die Darstellung für die Safety-Population. Ergebnisse für die Narrow-Target-Population können dem Anhang 4-G entnommen werden.

Laut VerfO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Abhängigkeit der Patientenzahl in den Studienarmen der einzelnen Studien wurde die konservativere Schwelle gewählt, weshalb keine separate Darstellung für dieses Kriterium erfolgt. Auf eine separate Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wurde verzichtet, da es bei einer nicht Placebo-kontrollierten Studie mit multimorbiden Patienten, die ein komplexes klinisches Erscheinungsbild zeigen, nicht möglich ist, zwischen der Manifestation bzw. Verschlechterung der Erkrankung selbst und Nebenwirkungen durch das Arzneimittel zu unterscheiden.

Operationalisierung

Laut Studienbericht der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 wurden jegliche UE erhoben, die nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten (14-17). Laut Studienbericht der PR001-CLN-017-Studie wurden jegliche UE, die bis sieben Tage und SUE, die bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten, dokumentiert (18). In allen Zulassungsstudien sowie in der gepoolten Analyse wurden die UE anhand der SOC und PT nach Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA Version 13.0) kodiert (14-18). Für die gepoolte Analyse erfolgte die Erfassung der Sicherheit auf Basis der zugrunde liegenden Sicherheitsdaten, die in den einzelnen Zulassungsstudien erhoben wurden, wenn ein Nachweis eines Follow-Ups vorlag.

Jegliche UE

Die Erhebung der UE erfolgte in den jeweiligen Zulassungsstudien unterschiedlich:

- Studie PR001-CLN-001: Die Aufzeichnung der UE erfolgte unter Angabe einer Beschreibung des UEs, Datum und Uhrzeit des Auftretens, des Verlaufs sowie des maximalen Schweregrads des UEs. Zudem wurde erhoben, ob das UE auf die MXT-Toxizität zurückzuführen war, aufgrund der Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten war oder aus unbekanntem Grund vorlag (14).
- Studie PR001-CLN-002: Folgende Ereignisse sollten telefonisch gemeldet werden: Das erste Auftreten eines zuvor unbekanntes klinischen Ereignisses unabhängig vom Schweregrad, alle lebensbedrohlichen Ereignisse, die auf die Medikamentenverabreichung zurückzuführen sein könnten, alle tödlichen Ereignisse. Außerdem sollten Laborparameter erhoben werden. Die Aufzeichnung der UE erfolgte zunächst unterteilt in vordefinierte Kategorien als „MTX-Toxizität“ (Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, neurologische Erkrankungen, Nierenleiden und Stomatitis) „Glucarpidase-Toxizität“ (Allergie), „Thymidin-Toxizität“ und „Andere“ (15).
- Studie PR001-CLN-003: Die Patienten wurden anhand medizinischer Beobachtungen und Überprüfung klinischer Laborwerte auf lokale oder systemische UE beobachtet und waren angewiesen, alle während der Studie aufgetretenen Ereignisse zu melden. Für jeden Sicherheits-Laborparameter war der Ausgangswert die letzte Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis (16).
- Studie PR001-CLN-006: Die Aufzeichnung von UEs erfolgte nach einem vom National Cancer Instituts (NCI) spezifiziertem Protokoll und wurde definiert als jedes ungünstige und unerwartetes Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jegliche Erkrankung, welche/s im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der medizinischen Behandlung oder des medizinischen Verfahrens auftritt, unabhängig von der tatsächlichen Kausalität. Zudem wurde erhoben, ob das UE auf die MXT-Toxizität zurückzuführen war, aufgrund der Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten war oder aus unbekanntem Grund vorlag (17).
- Studie PR001-CLN-017: Ein UE war definiert als jegliches Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, die bei einem Patienten unerwünscht oder unerwartet auftraten. Dazu zählten auch abnormale Laborergebnisse, die vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam angesehen wurden (d. h. solche, die für die untersuchte Population ungewöhnlich oder ungewöhnlich schwerwiegend waren). Die Verträglichkeit sollte durch die regelmäßige Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atmung) bewertet und bei jeder Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung der Pharmakokinetik miterfasst werden (18).

Nach einer medizinischen Überprüfung der Original-Datensätze der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 durch den Sponsor wurden die UE für die jeweiligen Studien in einem einzigen Datensatz zusammengefasst und zusätzliche Informationen aus klinischen Dokumenten, wie Textfelder in den CRFs, Krankenhausentlassungsberichte, Arztbriefe und Verlaufsberichte, sowie UEs ohne Datumsangabe, die als nicht vorbestehendes Ereignis betrachtet wurden, in die jeweiligen Auflistungen der UEs mit aufgenommen. Ereignisse, die bereits vor Beginn der Studie aufgetreten waren und die sich während des Beobachtungszeitraums verschlechterten, wurden ebenfalls als UE eingestuft und gelistet (14-17).

UE nach Schweregrad

Die Schwere jeglicher UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und dokumentiert. Die Klassifizierung erfolgte in den jeweiligen Zulassungsstudien unterschiedlich:

- Studien PR001-CLN-001 und PR001-CLN-003:

Die Schwere der UE wurde mittels Common Toxicity Criteria (CTC), einem WHO-Bewertungssystem, erhoben (14, 16). Die Einteilung der Schweregrade gemäß CTC erfolgte für vordefinierte Organ- bzw. Ereignisklassen in die Grade 0-4.

- Für die Studie PR001-CLN001 wurden folgende Klassen vordefiniert: Blutparameter, Gastrointestinaletrakt, Leber, Nieren, Nervensystem, Haut und Allergien
- Für die Studie PR001-CLN-003 wurden folgende Klassen vordefiniert.: Allergie, Bilirubin, Kreatinin, CrCl, Diarrhöe (pro Tag), Echokardiographie, Fieber, Allgemeinzustand, Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST), Hämaturie, Blutungen, Herz-Kreislauf (klinischer Status), Infektion, Leber (klinischer Status), Lunge, Übelkeit, Neurotoxizität zentral, Neurotoxizität peripher, Proteinurie, Hautreaktion, Stomatitis, Erbrechen (pro Tag)

Die Einteilung der Schweregrade 0-4 wurde anhand von vordefinierten Kriterien, wie z. B. Laborparametern oder vorliegender Symptomatik, für jede Organ- bzw. Ereignisklasse getrennt definiert (14, 16).

- Studien PR001-CLN-002, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017:

Die Klassifizierung der Schweregrade erfolgte mithilfe der CTCAE (Version 2.0 bzw. 3.0) des NCI (15, 17, 18). Die Definition der Schweregrade war wie folgt:

- Grad 1= mildes UE, Grad 2 = moderates UE, Grad 3 = schweres UE, Grad 4 = lebensbedrohliches UE, Grad 5 = UE, das zum Tod führt

Für die gepoolte Analyse erfolgte die Erfassung der UE nach Schweregrad auf Basis der zugrunde liegenden Sicherheitsdaten, die in den einzelnen Zulassungsstudien erhoben wurden.

Die Charakterisierung der Schweregrade der UE erfolgte auf Basis der in den zugrundeliegenden Zulassungsstudien verwendeten Bewertungsskalen (45):

- Bei der durch den Sponsor post-hoc durchgeführten erneuten, medizinischen Überprüfung der Quelldaten wurden UE nur dann gemäß den CTCAE-Versionen 3.0 oder den WHO-Toxizitätsgraden eingestuft, wenn die Grade durch die zugrundeliegenden Daten bestätigt werden konnten. Wenn die Quelldaten diese Informationen nicht enthielten, wurde der Grad des UE mit "unbekannt" angegeben.
- Alle UE, die in den Zulassungsstudien ohne zugewiesenen Grad, jedoch als „zum Tod führend“ erfasst worden waren, wurden in der gepoolten Analyse den CTCAE Graden ≥ 3 und ≥ 4 zugeordnet. In der Originaldatenbank wurde der Grad des Ereignisses nachträglich nicht geändert.

SUE

In den Zulassungsstudien wurden zunächst keine SUE definiert oder die Definition zwischen den Studien war nicht einheitlich, sodass post-hoc eine medizinische Überprüfung der Originaldatensätze erfolgte und programmatisch Ereignisse wie folgt als SUE eingestuft wurden:

- Für die Studie PR001-CLN-001 wurden alle in der Datenbank erfassten „MTX-Toxizitäten“ mit einem WHO-Grad 4 unter der Kategorie "wichtiges medizinisches Ereignis" als SUE eingestuft. Ereignisse, die in der Originaldatenbank in einer separaten Liste als SUE aufgezeichnet waren, wurden bei der Nachprüfung entsprechend der ursprünglichen Dokumentation als SUE (einschließlich der Kausalität) übernommen (14).
- Für die Studie PR001-CLN-003 wurden alle UE die ursprünglich auf der im CRF vorgegebenen Toxizitätsseite als „Toxizität“ mit einem WHO-Grad 4 dokumentiert waren, in der Nachüberprüfung programmatisch als SUEs in die Datenbank aufgenommen (16).
- Für die Studien PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 wurden alle im Originaldatensatz erfassten Toxizitäten mit einem CTCAE-Grad 4 oder Grad 5 als SUE eingestuft (15, 17).

Die bei der Nachprüfung neu identifizierten UE wurden zusätzlich in die Datenbank aufgenommen und nach den folgenden Kriterien Ereignisse als SUE eingestuft (14-17):

- die zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderten,
- zu einer Behinderung führten,
- als wichtiges medizinisches Ereignis zählten.

Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit Glucarpidase als kein, möglicher, wahrscheinlicher oder definitiver kausaler Zusammenhang wurde in der Nachprüfung durch den Sponsor nur dann zugeordnet, wenn ein Zusammenhang mit Glucarpidase eindeutig in der Patientenakte vermerkt war, andernfalls wurde die Kategorie "unbekannt" vergeben (14-17).

UE, die zum Tod führten

Gemäß des jeweiligen Studienprotokolls wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse die Anzahl jeglicher Todesfälle dokumentiert, die innerhalb der im Protokoll festgelegten Beobachtungsphase auftraten (3-7).

Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 waren die in den CRFs gemachten Angaben zu Todesfällen teilweise unvollständig. Aus diesem Grund wurde für jeden Patienten eine post-hoc Überprüfung sämtlicher Patientenakten auf Hinweise eines Todesfalls durch den Prüfarzt durchgeführt (45). Es wurden alle Todesfälle dokumentiert, wenn der Nachweis eines Follow-Ups vorlag. Im Dossier werden die überprüften Daten präsentiert. Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien erfolgte die Bestimmung des Gesamtüberlebens in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. In den Studien PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 wurden Hypersensitivitätsreaktionen Typ I- III als UE von besonderem Interesse erhoben.

Alle Ereignisse wurden post-hoc als Hypersensitivitätsreaktion Typ I bewertet, die mit Bezug zur Glucarpidase-Gabe am selben oder einen Tag Post-Glucarpidase auftraten und einem der folgenden PT (nach MedDRA) zugeordnet werden konnten:

- Anaphylaktische Reaktion;
- Angioödem;
- Oropharyngeale allergische Erkrankungen (Untergruppe der Oropharyngealen Erkrankungen);
- Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände (nur enge Definition).

Davon unabhängig wurden alle Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum oder die innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftraten als allergische Reaktion gewertet, wenn dies vom Prüfarzt indiziert war.

Des Weiteren wurde post-hoc eine Liste an PT erstellt, von denen angenommen wurde, dass sie mit Überempfindlichkeitsreaktionen des Typs II/III in Verbindung stehen könnten und die UE-Datenbank anhand dieser Liste abgeglichen. Ereignisse mit einem entsprechenden PT wurden daraufhin als Hypersensitivitätsreaktion Typ II/III gewertet, wenn sie innerhalb von 3 - 30 Tagen Post-Glucarpidase aufgetreten waren. Unabhängig davon wurden alle UE, die innerhalb von 3 - 30 Tagen Post-Glucarpidase auftraten, als Hyperreaktion des Typs II/III gewertet, wenn dies vom Prüfarzt indiziert war (15, 17).

Validierung

Die Daten zu den UE werden in allen genannten Studien gemäß der MedDRA (Version 13.0) klassifizierten PT und SOC unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelten Personen erhoben. Die Einteilung der Schweregrade erfolgt auf Basis von international anerkannten und etablierten Klassifikationssystemen wie CTCAE und dem WHO-Bewertungssystem CTC. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (46).

4.2.5.2.4 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 werden deskriptiv dargestellt. Binäre Endpunkte werden mittels relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert, SD, Minimum, Median und Maximum dargestellt.

Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte wurden auf Basis des zentralen-MTX-HPLC-Population bzw. Renal-Evaluable-Population und Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des Safety-Population ausgewertet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß Anlage II.1 zum fünften Kapitel der VerFO des G-BA (Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards, Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (67). Darüber hinaus ist eine Darstellung von Subgruppen nicht aussagekräftig, da aufgrund des einarmigen Studiendesigns kein statistischer Nachweis einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Subgruppen erfolgen kann. Aus den genannten Gründen wurde auf einer Darstellung von Subgruppen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR001-CLN-011 ^a	nein	ja	abgebrochen	geplante Studiendauer: 28 Tage nach der letzten Dosis ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Glucarpidase: einmalig 50 U/kg i. v.^c • Placebo
PR001-CLN-012 ^d	ja	ja	abgebrochen	geplante Studiendauer: 30 Tage nach der letzten Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Glucarpidase: zwei Dosen à 50 U/kg im Abstand von 24 h • Arm B: Placebo • Arm C (Compassionate Use Arm): Glucarpidase: zwei Dosen à 50 U/kg im Abstand von 24 h

a: Bei der Studie handelt es sich um eine RCT-Studie mit einer Option auf eine anschließende Open-Label-Behandlung.
b: Bei Patienten mit einer positiver Antikörperreaktion gegen Glucarpidase wurden drei und sechs Monate nach der letzten Dosis erneut Proben genommen.
c: Bei Patienten mit einer MTX-Konzentration von $> 0,1 \mu\text{mol/l}$ konnte ≥ 24 Stunden nach der ersten Dosis eine weitere Dosis Glucarpidase verabreicht werden.
d: Der randomisierte Teil (Arm A und B) dieser Studie war eine verblindete, placebokontrollierte Phase 2 Crossover-Studie. Jeder Patient sollte im Abstand von sieben Tagen sowohl die Glucarpidase- als auch die Placebo-Behandlung erhalten. Zusätzlich zu den randomisierten Armen wurde ein "Compassionate Use"-Arm (Arm C) aufgenommen, um die Behandlung von Patienten mit Glucarpidase zu ermöglichen, die ein Risiko für eine deutlich verzögerte MTX-Elimination und/oder einem AKI aufweisen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Februar 2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PR001-CLN-011	Die Studie PR001-CLN-011 wurde aufgrund eines mangelnden Einschlusses von Patienten vorzeitig beendet. Zu der Studie liegen keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.
PR001-CLN-012	Der RCT-Teil der Studie PR001-CLN-012 wurde vorzeitig beendet. Daher liegen keine Daten vor. Im Compassionate Use Arm erhielten die Patienten zwei Dosen Glucarpidase à 50 U/kg im Abstand von 24 h, sodass dieser Arm aufgrund von abweichender, nicht zulassungskonformer Intervention ebenfalls ausgeschlossen wurde.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

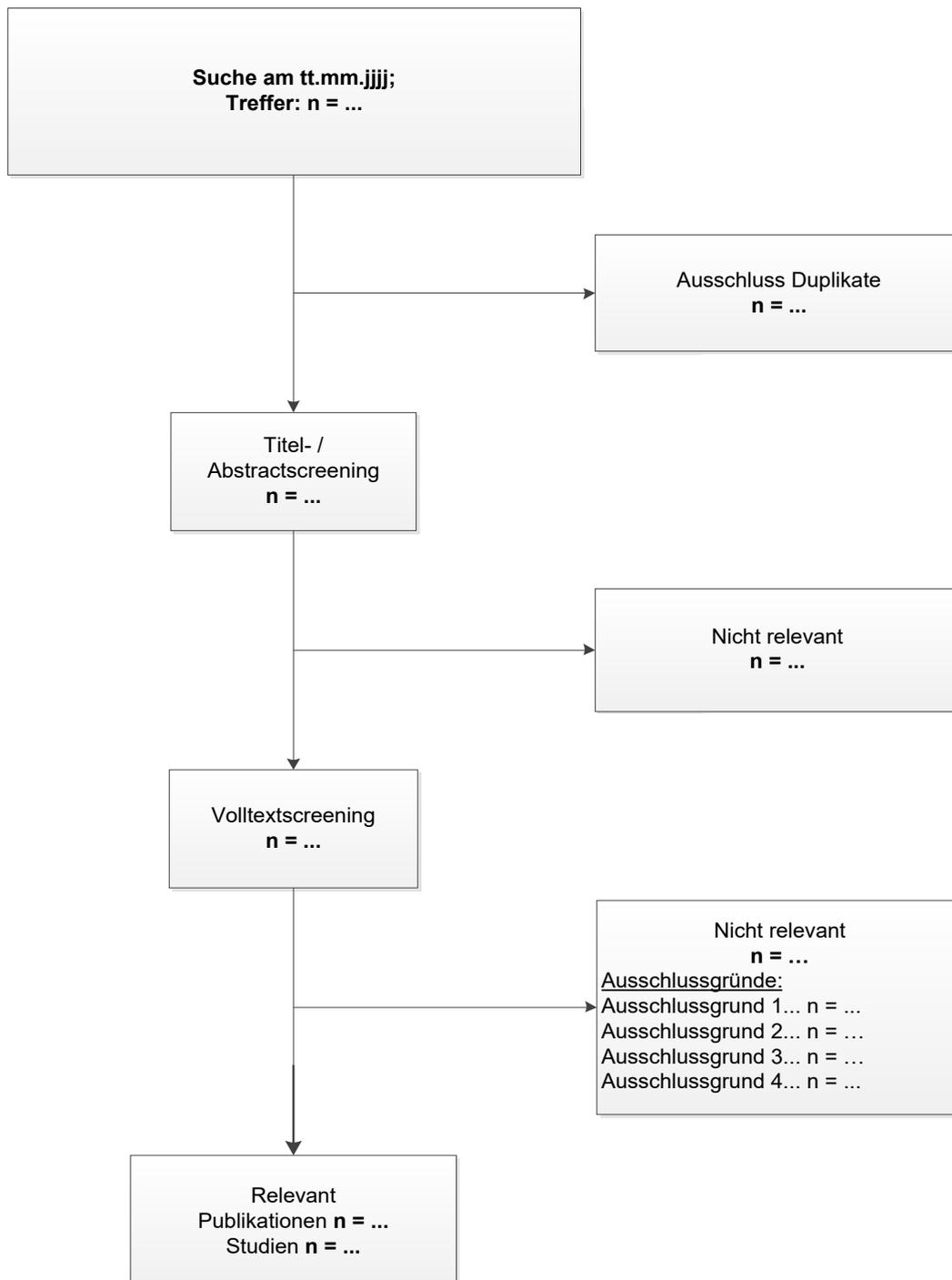


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

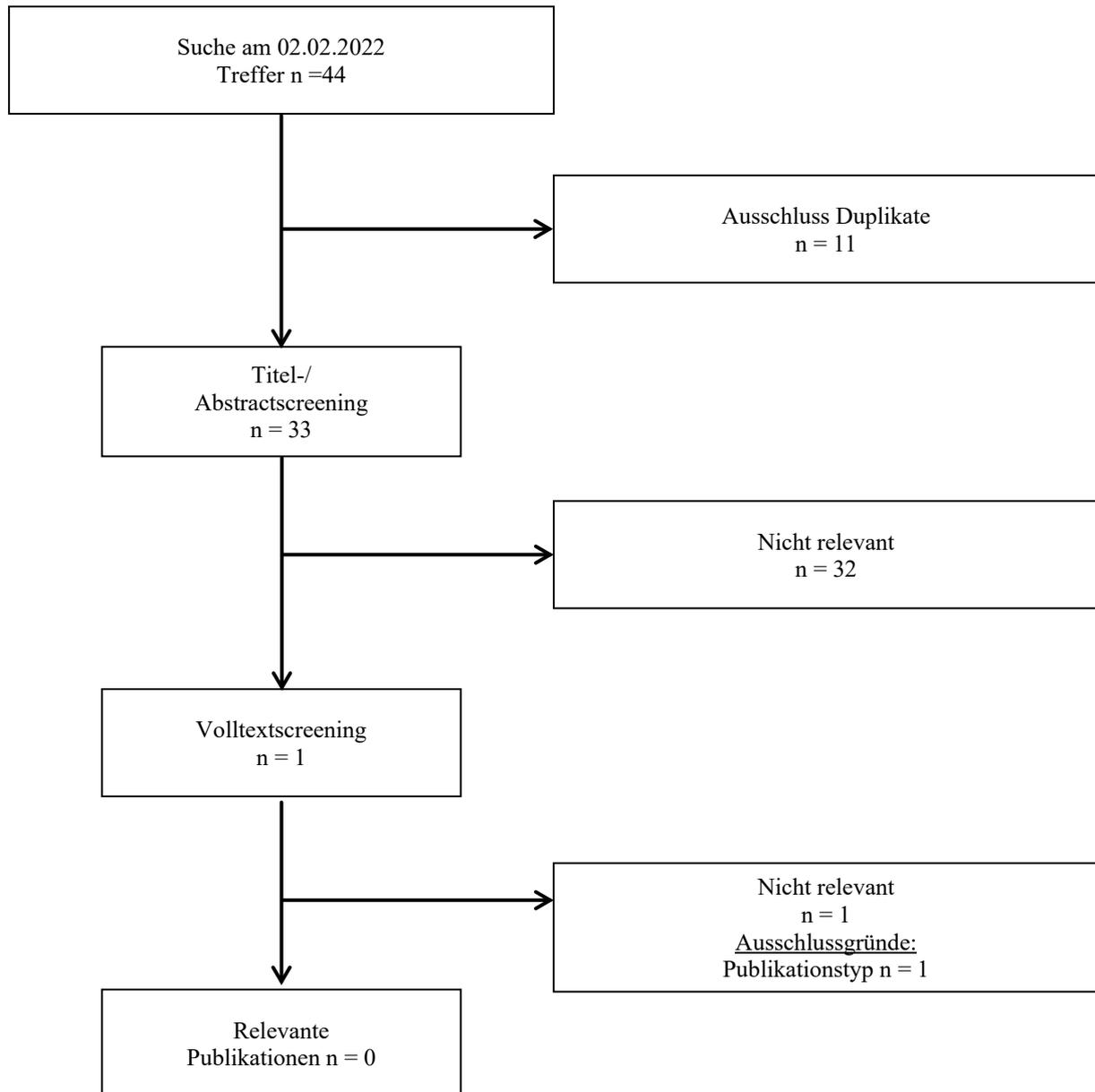


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 02. Februar 2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 44 Treffer. Es waren 11 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 33 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract und unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurde der Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 ausgeschlossen, da es sich um ein Konferenzabstract handelt und somit keine ausreichenden bzw. keine primär publizierten Informationen zur Beurteilung der Methodik und den Ergebnissen verfügbar sind. Es wurde somit keine relevante Publikation in der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT-Studien identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Februar 2022

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02. Februar 2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
nicht zutreffend.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
nicht zutreffend.						
k. A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR001-CLN-017 ^a	ja	ja	abgeschlossen	Geplante Studiendauer: <ul style="list-style-type: none"> Arm A: 30 Tage nach der letzten Dosis Arm B: 7 Tage nach der letzten Gabe von Calciumfolinat 	<ul style="list-style-type: none"> 50 U/kg Glucapridase, i.v. plus Calcium-Folinat Calciumfolinat
<p>a: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Februar 2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PR001-CLN-017	In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

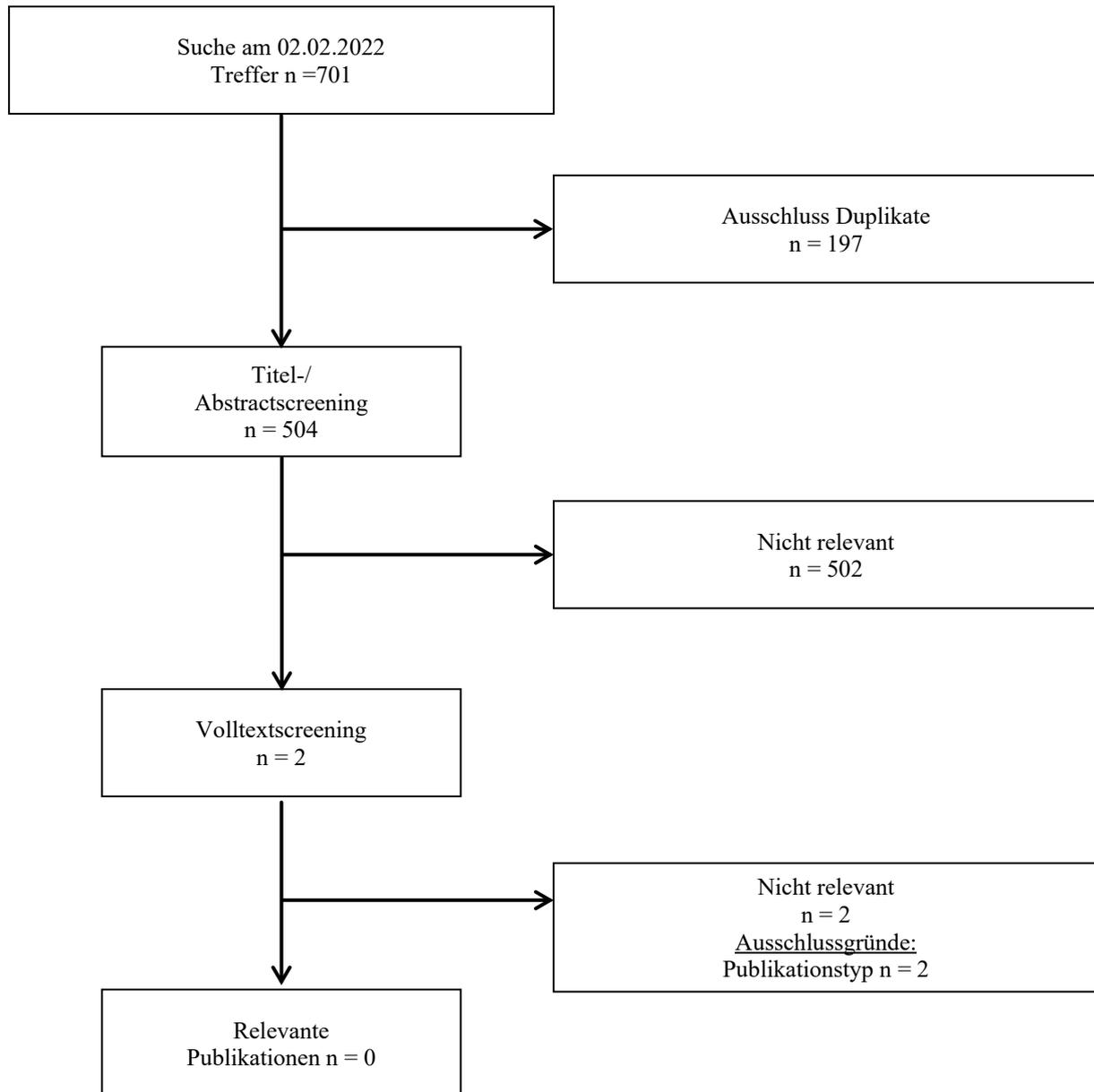


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 02. Februar 2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 701 Treffer. Es waren 197 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 504 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien 2 Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurde alle Volltexte ausgeschlossen. Grund für den Ausschluss aller Publikationen war der Publikationstyp. Es wurde somit keine relevante Publikation in der bibliografischen Literaturrecherche zu nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PR001-CLN-017 ^b	ClinicalTrials.gov (NCT00634504) (68) WHO ICTRP (NCT00634504) (69)	ja	nein	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Februar 2022

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02. Februar 2022

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.2.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.2.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
nicht zutreffend^e						
zweckmäßige Vergleichstherapie						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.2 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR001-CLN-001	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 - 2 Tage Follow-up: bis zu 8 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe	<ul style="list-style-type: none"> Glucarpidase: bis zu zwei Dosen, 50 U/kg i. v.
PR001-CLN-002	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 - 2 Tage Follow-up: mind. 2 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe oder bis zur Erholung des Knochenmarks	<ul style="list-style-type: none"> Glucarpidase: 1 - 3 Dosen, 50 U/kg i. v. und (täglich i. v. 8 g/m² Thymidin^a)
PR001-CLN-003	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 - 2 Tage Follow-up: 3 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe	<ul style="list-style-type: none"> Glucarpidase: einmalig 50 U/kg i. v. mit der Option einer zweiten Dosis
PR001-CLN-006	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 - 2 Tage Follow-up: mind. 2 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe oder bis zur Erholung des Knochenmarks	<ul style="list-style-type: none"> Glucarpidase: einmalige 50 U/kg i. v. mit der Option einer zweiten Dosis^b
PR001-CLN-016	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 Tag Follow up: 7 Tage für behandlungsbezogene UE bzw. 30 Tage für behandlungsbezogene SUE Bestimmung von Antikörper bis zu 6 Monate nach Glucarpidase-Gabe	<ul style="list-style-type: none"> Glucarpidase: einmalig 50 U/kg i. v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR001-CLN-017 ^c	ja	ja	abgeschlossen	Dauer der Behandlung: 1 Tag Follow-up: Arm A: 7 Tage und 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Gabe für UE und SUE. Arm B: 24 Stunden und 7 Tage nach der letzten Calciumfolinat-Gabe für UE und SUE.	<ul style="list-style-type: none"> • 50 U/kg Glucarpidase, i. v • Calciumfolinat
<p>a: Alle Patienten erhielten bis Juli 1997 zusätzlich Thymidin in einer Dosis von 8 g/m²/Tag. Ab Juli 1997 wurde die Verabreichung beschränkt und ab November 2003 gestoppt.</p> <p>b: Ab November 2005 betrug die maximale Einzeldosis Glucarpidase 2.000 U, unabhängig des Körpergewichts.</p> <p>c: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Februar 2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-39 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PR001-CLN-016	Bei der Studie handelt es sich um eine Expanded-Access-Studie in den USA, die es behandelnden Ärzten ermöglichte, Glucarpidase vor der FDA-Zulassung einzusetzen. In der Studie wurden neben der Erhebung der Sicherheit keine Endpunkte zur Morbidität oder Lebensqualität erhoben. Da in der PR001-CLN-016-Studie keine systematische Datenerhebung zur Sicherheit von Glucarpidase gewährleistet ist, wurde die Studie nicht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

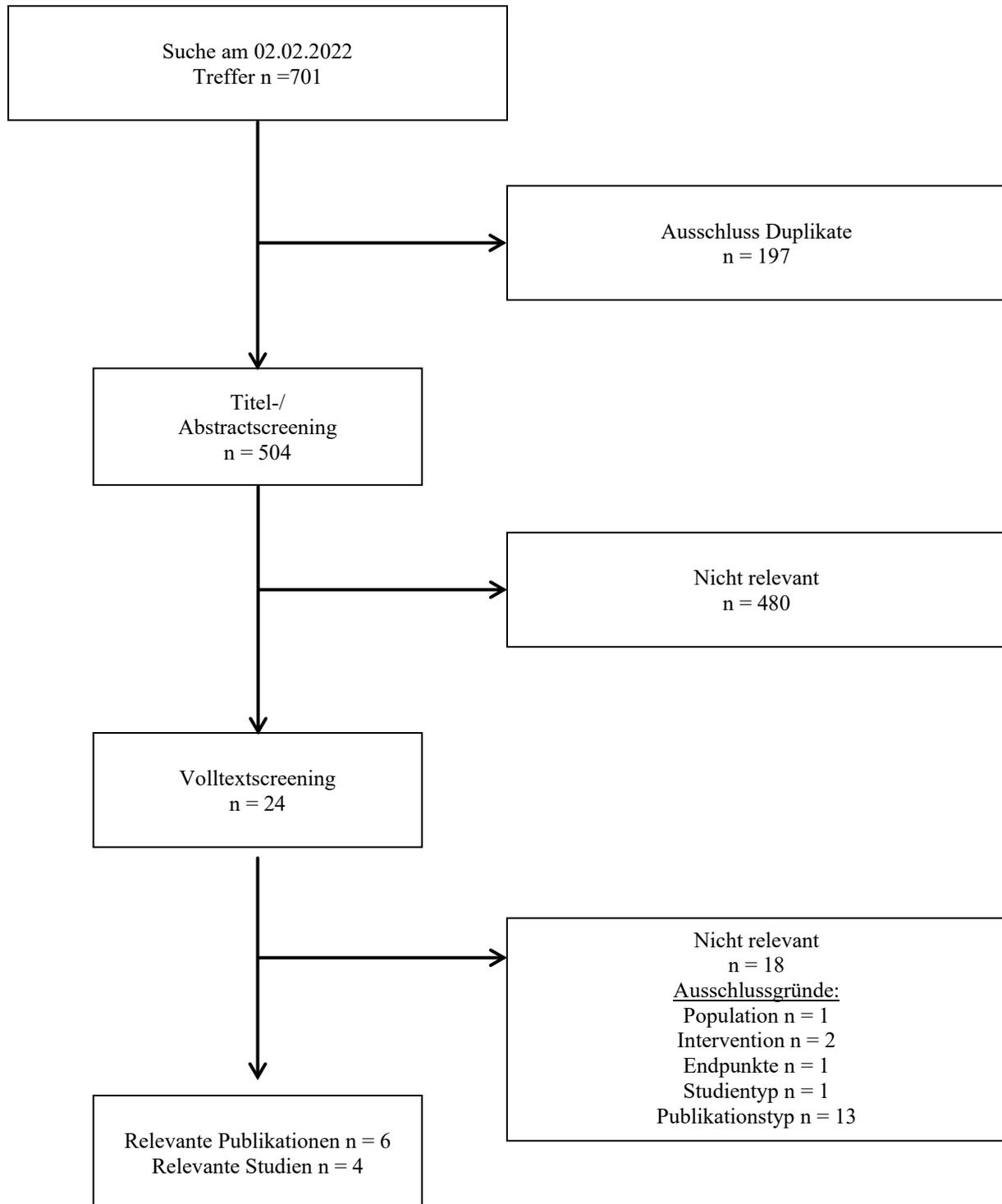


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 02. Februar 2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 701 Treffer. Es waren 197 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 504 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 24 Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurde 18 Volltexte ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren bei einer Publikation die Population, bei zwei Publikationen die Intervention, bei jeweils einer Publikation die Endpunkte bzw. der Studientyp und bei 13 Publikationen der Publikationstyp. Es wurden somit sechs relevante Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen identifiziert. Bei den eingeschlossenen Volltexten handelt es sich um Publikationen zu vier der fünf Zulassungsstudien von Glucarpidase (PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006) Zur Studie PR001-CLN-017 wurden keine Publikationen identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-39) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PR001-CLN-001	ClinicalTrials.gov (NCT00219791) (70) WHO ICTRP (NCT00219791) (71)	ja	ja	abgeschlossen
PR001-CLN-002	ClinicalTrials.gov (NCT0001298) (72) WHO ICTRP (NCT0001298) (73)	ja	ja	abgeschlossen
PR001-CLN-017 ^b	ClinicalTrials.gov (NCT00634504) (68) WHO ICTRP (NCT00634504) (69)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Die Studien PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 wurden in der Studienregistersuche nicht identifiziert, da zu den Studien keine Einträge in den durchsuchten Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03. Februar 2022

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-39) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-42 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02. Februar 2022

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-43: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	ja	ja	nein	ja (14)	ja (70, 71)	ja Widemann et al. 2014 (24) Schwartz et al. 2007 (74)
PR001-CLN-002	ja	ja	nein	ja (15)	ja (72, 73)	ja Widemann et al. 2014 (24) Widemann et al. 2010 (60) Saland et al. 2002 ^e (75) Widemann et al. 1997 (76) Widemann et al. 1995 ^e (77)
PR001-CLN-003	ja	ja	nein	ja (16)	nein	ja Widemann et al. 2014 (24) Buchen et al. 2005 (78) Krause et al. 2002 (79)
PR001-CLN-006	ja	ja	nein	ja (17)	nein	ja Widemann et al. 2014 (24) Green et al. 2009 ^e (80) Snyder et al. 2007 ^e (81)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PR001-CLN-017 ^f	ja	ja	nein	ja (18)	ja (68, 69)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Bei den Publikationen von Widemann et al. (1995), Saland et al. (2002) und Snyder et al. (2007) (75, 77, 81) handelt es sich um Case Reports zu den jeweiligen Studien. In der Publikation von Green et al. (2009) (80) wird für die Studie ein retrospektives Studiendesign angegeben, obwohl es sich um eine prospektive Studie handelt. Sowohl Case Reports als auch retrospektive Studien werden gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 nicht eingeschlossen, daher wurden diese Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nicht eingeschlossen. Da es sich jedoch um Publikationen zu den relevanten Studien handelt, werden die Publikationen ebenfalls im Studienpool gelistet.

f: In der Studie PR001-CLN-017 wurden im Arm A Patienten mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen. Arm A entspricht somit der Zulassung von Glucarpidase. In Arm B wurden Patienten mit einer normalen MTX-Elimination eingeschlossen. Arm B entspricht somit nicht der Zulassung von Glucarpidase. Da nur ein Studienarm für die Nutzenbewertung relevant ist, werden die Daten der Studie PR001-CLN-017 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird eine gepoolte Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 herangezogen. Die Daten der Einzelstudien werden ergänzend im Dossier dargestellt.

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation laut Fachinformation von Glucarpidase – Glucarpidase (Voraxaze[®]) wird angewendet zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1) – sowie auf eine einmalige Einnahme von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) Glucarpidase.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Tabelle 4-44) und der Intervention (Tabelle 4-45) werden nachfolgend für die Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 dargestellt. Die Angaben wurden aus dem jeweiligen Studienprotokoll (3-7), Statistischen Analyseplan (SAP) (9-13), Studienbericht (14-18) bzw. dem Nachberechnungsdokument (19) entnommen.

Die Charakterisierung der Analyse-Populationen (Tabelle 4-46) sowie der Studienpopulationen erfolgt sowohl für die Studien PR001-CLN-001 (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49), PR001-CLN-002 (Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52), PR001-CLN-003 (Tabelle 4-53, Tabelle 4-54, Tabelle 4-55), PR001-CLN-006 (Tabelle 4-56, Tabelle 4-57, Tabelle 4-58), PR001-CLN-017 (Tabelle 4-59, Tabelle 4-60) als auch für die gepoolte Analyse (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63).

Die Charakterisierung wird für die Wide-Target-Population dargestellt. Die Charakterisierung der Narrow-Target-Population ist Anhang 4-G zu entnehmen.

Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001- CLN-001	prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate Use Studie	Patienten mit beeinträchtigter MTX-Elimination auf Grund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz nach erfolgter intravenöser Therapie mit einer HD-MTX.	registrierte Patienten: n = 44 Patienten Safety-Population: n = 44 Patienten Efficacy-Population: <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC- Population: n = 28 Patienten • Renal-Evaluable- Population: n = 44 Patienten Zulassungsrelevante Population: <u>Wide-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 8 Patienten Efficacy-Population: <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC- Population: n = 5 Patienten • Renal-Evaluable- Population: n = 8 Patienten 	Dauer der Behandlung: 1-2 Tage Follow-up: bis zu 8 Wochen nach der letzten Glucarpidase- Gabe	Die Studie wurde in 29 Studien- zentren in Deutschland durchgeführt. Der erste Patient wurde am 10. Januar 2000 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde am 16. August 2003 abgeschlossen.	primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Überleben und Häufigkeit der vollständigen Genesung von Patienten, die mit Glucarpidase behandelt wurden • Häufigkeit einer MTX- bedingten Toxizität • Häufigkeit von Glucarpidase-bedingten Nebenwirkungen sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Gesamtmenge von inaktiviertem MTX durch Glucarpidase • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rebound (zentrale HPLC-Methode) • Zeit bis zum Rebound, sowie maximaler, prozentualer Anstieg der MTX-Konzen-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p><u>Narrow-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 6 Patienten Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 5 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 6 Patienten 			<p>tration (zentrale HPLC-Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit wiederholter Dosen von Glucarpidase zur Senkung der MTX-Plasmaspiegel bei Patienten mit persistierenden toxischen MTX-Spiegeln • Bestimmung des Calciumfolinat-Spiegels und dessen Metaboliten, bei Patienten, die mit Calciumfolinat und Glucarpidase nach HD-MTX-Verabreichung behandelt wurden • Häufigkeit von Anti-Glucarpidase Antikörpern bei Patienten, die mit Glucarpidase behandelt wurden • Pharmakokinetik von MTX bei Patienten mit Anti-Glucarpidase Antikörpern

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (lokaler Assay) • MTX-Konzentration (lokaler Assay) • Analyse der Nierenfunktion • Sicherheit • Laborparameter
PR001-CLN-002	prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate Use Studie	Patienten mit einer HD-MTX-induzierten Nephropathie und verzögerter MTX-Elimination.	registrierte Patienten: n = 262 Patienten Safety-Population: n = 214 Patienten Efficacy Population: <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 84 Patienten 	Dauer der Behandlung: 1-2 Tage Follow-up: 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Gabe	Die Studie wurde in 9 Ländern durchgeführt. Der erste Patient wurde im November 1993 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung	<p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) <p>sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration (zentrale HPLC-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<ul style="list-style-type: none"> • Renal-Evaluable-Population: n = 205 Patienten <p>Zulassungsrelevante Population:</p> <p><u>Wide-Target-Population:</u></p> <p>Safety-Population: n = 47 Patienten</p> <p>Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 26 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 45 Patienten <p><u>Narrow-Target-Population:</u></p> <p>Safety-Population: n = 46 Patienten</p> <p>Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 25 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 44 Patienten 		<p>des letzten Patienten wurde im Mai 2004 abgeschlossen.</p>	<p>Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rebound (zentrale HPLC-Methode) • Zeit bis zum Rebound, sowie maximaler, absoluter Anstieg der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • klinisch relevante Reduktion (CIR) der Plasma-MTX-Konzentration (lokaler Assay) • MTX-Konzentration (lokaler Assay) • Analyse der Nierenfunktion <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit • Pharmakokinetik von MTX und DAMPA • Analyse der Thymidin-Subgruppe

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PR001-CLN-003	prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate Use Studie	Patienten mit verzögerter MTX-Elimination aufgrund einer Niereninsuffizienz.	registrierte Patienten: n = 82 Patienten Safety-Population: n = 69 Patienten • Evidenz für die Nachverfolgung: n = 66 Patienten ^a Efficacy-Population: • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 30 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 58 Patienten Zulassungsrelevante Population: <u>Wide-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 16 Patienten • Evidenz für die Nachverfolgung: n = 15 Patienten ^a Efficacy-Population: • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 8 Patienten	Dauer der Behandlung: 1-2 Tage Follow-up: 3 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe	Die Studie wurde in 13 Ländern durchgeführt. Der erste Patient wurde im März 1997 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde im März 2002 abgeschlossen.	primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • klinisch relevante Reduktion (CIR) Plasma-MTX-Konzentration (lokaler Assay) • MTX-Konzentration (lokaler Assay) • Analyse der Nierenfunktion weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit • Laborparameter

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<ul style="list-style-type: none"> • Renal-Evaluable-Population: n = 15 Patienten <u>Narrow-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 13 Patienten • Evidenz für die Nachverfolgung: n = 12 Patienten Efficacy-Population: • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 7 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 12 Patienten 			
PR001-CLN-006	prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate Use Studie	Patienten mit HD-MTX-induzierter Nephrotoxizität und verzögerter MTX-Elimination.	registrierte Patienten: n = 184 Patienten Safety-Population: n = 149 Patienten Efficacy-Population: <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 27 Patienten • Renal-Evaluable-Population n = 140 Patienten 	Dauer der Behandlung: 1-2 Tage Follow-up: 2 Wochen nach der letzten Glucarpidase-Gabe oder bis zur Erholung des Knochenmarks	Die Studie wurde in drei Ländern durchgeführt. Der erste Patient wurde im Juni 2004 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde im April 2007	primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC Methode) sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>Zulassungsrelevante Population:</p> <p><u>Wide-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 44 Patienten Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 16 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 44 Patienten <p><u>Narrow-Target-Population:</u> Safety-Population: n = 39 Patienten Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 15 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 39 Patienten 		abgeschlossen.	<p>Rebound (zentrale HPLC-Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Rebound, sowie maximaler, absoluter Anstieg der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) • klinisch relevante Reduktion (CIR) der Plasma-MTX-Konzentration (lokaler Assay) • MTX-Konzentration (lokaler Assay) • Analyse der Nierenfunktion <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit • Laborparameter

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PR001- CLN-017	offene, nicht- randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie	Patienten, die eine Therapie mit HD- MTX erhalten haben.	Screening: n = 20 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: n = 11 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Population: n = 11 Patienten • Arm B: n = 9 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Population: n = 9 Patienten Zulassungsrelevante Population: Arm A: n = 9 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Population: n = 9 Patienten 	Dauer der Behandlung: 1 Tag Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: 7 Tage und 30 Tage nach der letzten Glucarpidase- Gabe für UE und SUE • Arm B: 24 Stunden und 7 Tage nach der letzten Calcium- folinat-Gabe für UE und SUE 	Die Studie wurde in neun Studienzentren in der USA durchgeführt. Die Studie hat im Juli 2008 begonnen. Die Untersuchung des letzten Patienten wurde im Juli 2009 beendet.	primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • AUC von L- Calciumfolinat über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von MTX (Arm B) sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} von L- Calciumfolinat über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von MTX (Arm B) • C_{max} und AUC von D- Calciumfolinat, L-5- MeTHF und D-5- MeTHF über 0 - 3 Stunden nach der nach der Verabreichung von Glucarpidase

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>(Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von MTX (Arm B)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} und MTX über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Calciumfolinat Dosis nach der Verabreichung von MTX (Arm B), um zu bestätigen, dass die MTX-Konzentrationen innerhalb der erwarteten Bereiche liegen <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Glucarpidase Antikörper (Arm A) • Folat-Konzentration im Vollblut • Homocystein Plasmakonzentration

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: In den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurden alle Patienten nachbeobachtet. In Studie PR001-CLN-003 lag bei einem Patienten kein Nachweis eines Follow-ups vor.</p> <p>Quelle: PR001-CLN-001: Studienprotokoll (3), Studienbericht (14); PR001-CLN-002: Studienprotokoll (4), SAP (10), Studienbericht (15); PR001-CLN-003: Studienprotokoll (5), Studienbericht (16); PR001-CLN-006: Studienprotokoll (6), SAP (12), Studienbericht (17); PR001-CLN-017: Studienprotokoll (7), Studienbericht (18) und Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
PR001-CLN-001	<p>Prüfintervention: Alle Patienten erhielten 50 U/kg Glucarpidase über einen Zeitraum von 5 Minuten als intravenöse Injektion. Patienten mit einer MTX-Konzentration > 0,1 µmol/l, mindestens 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase, konnte nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis von 50 U/kg Glucarpidase verabreicht werden.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Behandlung: 4 Stunden vor der Gabe von Glucarpidase durfte kein Calciumfolinat verabreicht werden. Nach der Gabe von Glucarpidase wurde Calciumfolinat, abhängig von der MTX-Konzentration, in einer Dosis von mindestens 15 mg/m² alle 6 Stunden verabreicht, bis zwei gemessene MTX-Konzentrationen im Abstand von 24 Stunden einen Wert von < 0,1 µmol/l erreichten. Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungs-empfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.</p>	nicht zutreffend.
PR001-CLN-002	<p>Prüfintervention: Laut dem Originalprotokoll der Studie sollte jeder Patient in einem Abstand von 4 Stunden drei Dosen Glucarpidase von 50 U/kg als intravenöse Bolusinjektion erhalten. Patienten, die mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Konzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Konzentration > 1 µmol/l aufwiesen, konnten nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten. Das Dosierungsschema verändert sich im Laufe der Studiendauer: Ab November 1995 wurde die Verabreichung von Glucarpidase auf eine Dosis begrenzt, mit der Möglichkeit einer weiteren, verzögerten Dosis Glucarpidase. Ab Juli 1997 wurden zwei Dosen Glucarpidase in einem Abstand von 24 h verabreicht, mit der Möglichkeit einer weiteren, verzögerten Dosis Glucarpidase. Ab Dezember 1997 wurde eine initiale Dosis Glucarpidase verabreicht, mit der Möglichkeit einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase. Ab April 2000 sollten Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration < 100 µM, eine Dosis Glucarpidase erhalten. Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration > 100 µM konnten 48 h nach der ersten Dosis Glucarpidase eine zweite Dosis erhalten. Die Dosierung von stark adipösen Patienten sollte anhand einer im Studienprotokoll beschriebenen Formel berechnet werden. Ab Februar 2002 betrug die maximale Einzeldosis Glucarpidase 2.000 U, unabhängig vom Körpergewicht.</p>	nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe
	<p>Alle Patienten erhielten bis Juli 1997 zusätzlich Thymidin in einer Dosis von 8 g/m²/Tag als kontinuierliche, 24-stündige intravenöse Infusion bis eine MTX-Plasmakonzentration von < 0,05 µM erreicht war. Die Verabreichung von Thymidin wurde im Laufe der Studie geändert: Ab Juli 1997 wurde die Verabreichung von Thymidin beschränkt auf Patienten die Glucarpidase > 96 h nach Beginn der MTX-Infusion erhalten hatten. Im Dezember 1997 wurde Thymidin nur noch an Patienten verabreicht, die eine schwere MTX-bedingte Toxizität zum Zeitpunkt des Studieneintritts aufwiesen. Ab November 2003 wurde die Verabreichung von Thymidin gestoppt.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Therapie:</p> <p>Calciumfolinat sollte intravenös in einer Dosis von 1.000 mg/m² alle 6 Stunden verabreicht werden und musste 4 Stunden vor der Therapie mit Glucarpidase gestoppt werden. Ab Juli 1997 sollte die Verabreichung von Calciumfolinat 2 Stunden vor- und nach der Glucarpidase-Gabe gestoppt werden. Innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Glucarpidase-Dosis wurde in einem Abstand von 6 Stunden Calciumfolinat in einer Dosis von 250 mg/m² verabreicht.</p> <p>Eine intravenöse Hydratisierung der Patienten mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten wurde empfohlen. Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere unterstützende Therapien erhalten.</p>	
PR001-CLN-003	<p>Prüfintervention:</p> <p>Alle Patienten erhielten 50 U/kg Glucarpidase über einen Zeitraum von 5 Minuten als intravenöse Bolusinjektion oder mittels Infusionspumpe.</p> <p>Patienten, die mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Konzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Konzentration > 1 µmol/l aufwiesen, konnten nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Therapie:</p> <p>Die Verabreichung von Calciumfolinat musste 4 Stunden vor der Therapie mit Glucarpidase gestoppt werden und sollte frühestens 1 Stunde nach der letzten Glucarpidase Dosis wieder aufgenommen werden. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der letzten Glucarpidase Dosis wurden 4 Dosen Calciumfolinat (100 mg/m²) im Intervall von 6 Stunden verabreicht, gefolgt von einer beschleunigten Rettungstherapie über 5 Tage.</p> <p>Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.</p>	nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe
PR001-CLN-006	<p>Prüfintervention:</p> <p>Patienten sollten laut dem Originalprotokoll 50 U/kg Glucarpidase über einen Zeitraum von 5 Minuten als intravenöse Bolusinjektion erhalten. Patienten mit einer MTX-Konzentration < 100 µM, unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase, sollten eine Dosis erhalten. Patienten mit einer MTX-Konzentration > 100 µM, unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase, konnten 48 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase eine zweite Dosis erhalten. Bei stark adipösen Patienten wurde die Glucarpidase-Dosis anhand einer im Studienprotokoll festgelegten Formel bestimmt. Ab November 2005 betrug die maximale Einzeldosis Glucarpidase 2.000 U, unabhängig des Körpergewichts.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Behandlung:</p> <p>Die Patienten sollten vor der Verabreichung von Glucarpidase intravenös Calciumfolinat erhalten. Hierbei wurde eine Dosis von 1.000 mg/m² alle 6 Stunden oder eine Dosis entsprechend der lokalen Standardtherapie verabreicht. 2 Stunden vor sowie 2 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase sollte keine Behandlung mit Calciumfolinat erfolgen. Nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase sollte eine Dosis Calciumfolinat von 250 mg/m², alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden. Anschließend konnte die Calciumfolinat-Dosis auf Basis der lokalen Assay Bestimmungen der MTX-Konzentration angepasst werden.</p> <p>Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungs-empfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.</p>	nicht zutreffend.
PR001-CLN-017	<p>Prüfintervention:</p> <p>Patienten sollten eine Einzeldosis Glucarpidase 50 U/kg als Bolusinjektion über 5 Minuten erhalten.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Behandlung:</p> <p>Es wurde empfohlen, dass innerhalb von 2 - 4 Stunden vor und 2 - 4 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase, keine Gabe von Calciumfolinat erfolgt. Die Dosierung von Calciumfolinat sollte auf Basis der Prä-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen erfolgen und in dieser Dosis für mindestens 48 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase beibehalten werden. Die Calciumfolinat-Dosis sollte mindestens der für Patienten mit früher verzögerter MTX-Ausscheidung und/oder AKI empfohlenen Dosis der Packungsbeilage für Calciumfolinat entsprechen (150 mg, alle 3 Stunden). Anschließend konnte Calciumfolinat in Dosen entsprechend klinischen Behandlungsprotokollen und der Fachinformation für Calciumfolinat auf Basis von Post-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen verabreicht werden, bis eine MTX-Konzentration < 0,05 - 0,1 mol/l erreicht war.</p> <p>Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungs-empfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.</p>	<p>Calciumfolinat sollte gemäß lokalen Protokollen verabreicht werden.</p> <p>Nachfolgende Calciumfolinat Dosen konnten entsprechend klinischen Behandlungsprotokollen und des bestehenden Beipackzettels für Calciumfolinat verabreicht werden.</p> <p>Die Patienten konnten zudem in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungs-empfehlungen weitere unterstützende Behandlungen erhalten.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe
Quelle: PR001-CLN-001: Studienprotokoll (3), Studienbericht (14); PR001-CLN-002: Studienprotokoll (4), Studienbericht (15); PR001-CLN-003: Studienprotokoll (5), Studienbericht (16); PR001-CLN-006: Studienprotokoll (6), Studienbericht (17); PR001-CLN-017: Studienprotokoll (7), Studienbericht (18). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Charakterisierung der Analyse-Populationen

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Analyse-Populationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	PR001-CLN-001	PR001-CLN-002	PR001-CLN-003	PR001-CLN-006	PR001-CLN-017^b	Gepoolte Analyse^a
Analyse-Population	n	n	n	n	n	n
Safety-Population						
Wide-Target-Population	8	47	16	44	9	124
- Nachweis des Follow-ups	8	47	15	44	9	123
Narrow-Target-Population	6	46	13	39	9	113
- Nachweis des Follow-ups	6	46	12	39	9	112
zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	5	26	8	16	-	55
Narrow-Target-Population	5	25	7	15	-	52
Renal-Evaluable-Population						
Wide-Target-Population	8	45	15	44	-	112
- Nachweis des Follow-ups	8	45	15	44	-	112
Narrow-Target-Population	6	44	12	39	-	101
- Nachweis des Follow-ups	6	44	12	39	-	101
<p>a: Die gepoolte Analyse beinhaltet für die Wirksamkeitsanalysen zugeschnittene Daten der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006. Für die Sicherheitsanalysen gingen die zugeschnittenen Daten der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 in die Analyse ein.</p> <p>b: Alle Patienten der Studie PR001-CLN-017 hatten eine dokumentierte eingeschränkte Nierenfunktion, sodass zwischen der Wide-Target-Population und der Narrow-Target-Population kein Unterschied besteht.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Charakterisierung der Studienpopulationen

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie PR001-CLN-001

Bei der PR001-CLN-001-Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Patienten zu untersuchen, die nach einer intravenösen Verabreichung von HD-MTX eine beeinträchtigte MTX-Elimination aufgrund einer MTX-induzierten Niereninsuffizienz oder eine intrathekale MTX-Überdosierung aufweisen (3, 14).

An der Studie teilnehmen konnten Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die nach einer HD-MTX-Infusion von $> 1\text{g/m}^2$ KOF zur Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) oder eines soliden Tumors eine verzögerte MTX-Elimination zeigten (d. h. Patienten, die ≥ 42 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion entweder eine MTX-Plasmakonzentration von $> 5\ \mu\text{mol/l}$ oder eine MTX-Plasmakonzentration von $> 1\ \mu\text{mol/l}$ und zusätzlich eine Niereninsuffizienz hatten, oder Patienten, die ≥ 48 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion zusammen mit einer Niereninsuffizienz eine MTX-Plasmakonzentration von $> 0,4\ \mu\text{mol/l}$ aufwiesen). Eine Niereninsuffizienz war in der Studie definiert als der Nachweis einer Oligurie und/oder einer sCr-Konzentration $> 1,5$ -fach ULN (3).

Der erste Patient wurde am 10. Januar 2000 in die PR001-CLN-001-Studie aufgenommen. Am 16. August 2003 hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen. Die Ergebnisse sind im finalen Studienbericht der PR001-CLN-001-Studie zusammengestellt (14). Ergebnisse der Studie wurden von Schwartz und Kollegen im Jahr 2007 (74) sowie von Widemann und Kollegen im Jahr 2014 veröffentlicht (24).

In der Studie PR001-CLN-001 wurden alle Patienten mit Glucarpidase behandelt. Glucarpidase sollte in einer einmaligen Dosis von 50 U/kg über einen Zeitraum von fünf Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden. Patienten, die für mindestens 24 Stunden nach Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase eine MTX-Plasmakonzentration von $> 0,1 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen, konnten nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche, zweite Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten. Außerdem konnten Patienten mit intrathekaler MTX-Überdosierung ($\geq 50 \text{ mg MTX}$) nach Rücksprache mit dem Studienleiter intrathekal mit Glucarpidase behandelt werden (3).

Vier Stunden vor der Gabe von Glucarpidase durfte kein Calciumfolinat verabreicht werden. Nach der Behandlung mit Glucarpidase wurde Calciumfolinat in Abhängigkeit der MTX-Plasmakonzentration jedoch mindestens in einer Dosis von $15 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ alle sechs Stunden verabreicht, bis zwei nacheinander gemessene MTX-Plasmakonzentrationen im Abstand von 24 Stunden $< 0,1 \mu\text{mol/l}$ waren. Die Patienten konnten zudem, in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen, weitere unterstützende Behandlungen erhalten (3).

Alle der im Rahmen der PR001-CLN-001-Studie eingeschlossenen 44 Patienten erhielten Glucarpidase. 41 Patienten (93,2 %) erhielten eine Einzeldosis Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 50 U/kg (Spanne: 9,80 - 58,14 U/kg). Drei Patienten (6,8%) bekamen eine zweite Dosis Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 49,95 U/kg (Spanne: 40,54 - 53,19 U/kg). 21 Patienten (47,7 %) verstarben, davon 15 Patienten (34,1 %) innerhalb der vorgesehenen Follow-up Zeit von 30 Tagen. Informationen zu Studienabbrüchen liegen keine vor. Die mediane Follow-up Zeit der Patienten betrug 28,0 Tage (Spanne: 3 - 231 Tage) (14).

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der PR001-CLN-001-Studie wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

Acht Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Wide-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet, wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) sowie eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 8) beträgt 22,0 Tage (Spanne: 3 - 43 Tage) (19).

Sechs Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Narrow-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet und wiesen mindestens eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf. Bei fünf Patienten war jeweils eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase verfügbar (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Narrow-Target-Population (N = 6) beträgt 19,5 Tage (Spanne: 3 - 43 Tage) (19).

Die PR001-CLN-001-Studie wurde an insgesamt 29 Studienzentren in Deutschland durchgeführt (14). Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln.

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur PR001-CLN-001-Studie erfolgt nachfolgend ausschließlich für die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 5)	Renal-Evaluable-Population (N = 8)	Safety-Population (N = 8)
Alter (in Jahren)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	46,0 (12,67)	38,4 (16,03)	38,4 (16,03)
Median	47,0	38,5	38,5
Min; Max	28; 62	10; 62	10; 62
Alter, n (%)			
< 12 Jahre	0	1 (12,5)	1 (12,5)
≥ 18 - < 65 Jahre	5 (100,0)	7 (87,5)	7 (87,5)
Körpergröße (cm)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	180,60 (9,94)	172,25 (17,31)	172,25 (17,31)
Median	182,00	173,00	173,00
Min; Max	168,0; 190,0	136,0; 190,0	136,0; 190,0
Gewicht (kg)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	83,52 (8,82)	71,58 (20,22)	71,58 (20,22)
Median	85,00	75,75	75,75
Min; Max	72,0; 96,1	31,0; 96,1	31,0; 96,1

Merkmal	zentrale MTX-HPLC- Population (N = 5)	Renal-Evaluable- Population (N = 8)	Safety-Population (N = 8)
BSA^a (m²)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	2,05 (0,14)	1,84 (0,36)	1,84 (0,36)
Median	2,02	1,92	1,92
Min; Max	1,91; 2,25	1,08; 2,25	1,08; 2,25
Tumor Typ, n (%)			
ALL	2 (40,0)	4 (50,0)	4 (50,0)
NHL	2 (40,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
PZNSL	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Osteosarkom	0	0	0
andere	0	0	0
unbekannt	0	0	0
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Studie war in allen Analyse-Populationen bezüglich des Alters in etwa ausgeglichen und das mediane Alter lag bei 38,5 - 47 Jahren. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 10 und 62 Jahren. Die mediane Körpergröße lag zwischen 173 - 182 cm mit einem Minimum von 136 cm und einem Maximum von 190 cm. Das mediane Körpergewicht lag mit 85,0 kg in der zentralen MTX-HPLC-Population etwas höher als in der Renal Evaluable- und der Safety-Population, wo das mediane Körpergewicht 75,75 kg betrug. Insgesamt wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 31 und 96,1 kg eingeschlossen. Der mediane BSA betrug 1,92 m² in der Renal- Evaluable- bzw in der Safety-Population und 2,02 m² in der zentralen MTX-HPLC-Population (Spanne: 1,08 - 2,25 m²) (Tabelle 4-47).

In der Studie wurden bezüglich des Tumortyps primär Patienten mit ALL, d. h. 40,0 % in der zentralen MTX-HPLC-Population und 50 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population behandelt. Weiterhin wiesen 40 % und 20 % (zentrale MTX-HPLC-Population) bzw. 37,5 % und 12,5 % (Renal-Evaluabale- und Safety-Population) der Patienten ein NHL oder PZNSL auf (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 5)	Renal-Evaluable-Population (N = 8)	Safety-Population (N = 8)
intravenöse MTX-Dosis^a (g/m²)			
N	5	8	8
Mittelwert (SD)	2,76 (0,39)	4,50 (3,26)	4,50 (3,26)
Median	2,90	2,98	2,98
Min; Max	2,08; 2,99	2,08; 12,13	2,08; 12,13
Dauer der intravenösen MTX-Dosis (h)			
N	5	8	8
Mittelwert (SD)	20,0 (8,94)	18,9 (9,19)	18,9 (9,19)
Median	24,0	24,0	24,0
Min; Max	4; 24	4; 24	4; 24
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale MTX-HPLC-Population)			
n	5	5	5
Mittelwert (SD)	10,69 (17,09)	10,69 (17,09)	10,69 (17,09)
Median	2,79	2,79	2,79
Min; Max	0,50; 40,94	0,50; 40,94	0,50; 40,94
Prä-MTX sCr (mg/dl)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	0,73 (0,08)	0,67 (0,14)	0,67 (0,14)
Median	0,75	0,70	0,70
Min; Max	0,60; 0,80	0,38; 0,80	0,38; 0,80
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	2,50 (0,86)	2,13 (0,97)	2,13 (0,97)
Median	2,80	2,08	2,08
Min; Max	1,60; 3,50	0,67; 3,50	0,67; 3,50
Prä-MTX berechnete CrCl^c (ml/min)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	150,86 (27,46)	153,46 (28,70)	153,46 (28,70)
Median	146,09	148,98	148,98
Min; Max	115,14; 186,67	115,14; 196,84	115,14; 196,84

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 5)	Renal-Evaluable-Population (N = 8)	Safety-Population (N = 8)
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^c (ml/min)			
n	5	8	8
Mittelwert (SD)	47,10 (14,92)	56,74 (27,11)	56,74 (27,11)
Median	41,74	47,68	47,68
Min; Max	33,56; 70,00	33,56; 111,64	33,56; 111,64
a: Intravenöse MTX-Dosis = Summe aus der Anfangs- und der Infusionsdosis. b: Der Baselinewert ist definiert als die letzte, nicht fehlende Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis. c: Zur Berechnung der CrCl wurde bei Kindern bis (einschließlich) zwölf Jahren die Schwartz-Formel und bei älteren Kindern die Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median in der zentralen MTX-HPLC-Population 2,90 g/m² (Spanne: 2,08 - 2,99 g/m²), sowie 2,98 g/m² (Spanne: 2,08 - 12,13 g/m²) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population und wurde in einem medianen Zeitraum von 24 h (Spanne: 4 - 24 Stunden) verabreicht. Die MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen und lag im Median bei 2,79 µmol/l (Spanne: 0,50 - 40,94 µmol/l) (Tabelle 4-48).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) war ebenfalls ausgeglichen. Sie lag bei 0,75 mg/ml (Spanne: 0,6 - 0,8 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population, sowie 0,70 mg/ml (Spanne: 0,38 - 0,80 mg/dl) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population. Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) war mit 2,80 mg/dl (Spanne: 1,60 - 3,50 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population am höchsten und mit je 2,08 mg/dl (Spanne: 0,67 - 3,50 mg/dl) zwischen der Renal-Evaluable-Population und Safety-Population ausgeglichen. Auch die mediane CrCl war vor Beginn der MTX-Infusion zwischen den Analyse-Populationen vergleichbar und lag zwischen 146,09 - 148,98 ml/min (Spanne: 115,14 - 196,84 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im medianen Bereich zwischen 41,74 - 47,68 ml/min (Spanne: 33,56 - 111,64 ml/min) und war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-001 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 5)	Renal-Evaluable-Population (N = 8)	Safety-Population (N = 8)
Rescue-Behandlung, n(%)			
Jegliche Rescue-Behandlung	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Hämodialyse	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Hämofiltration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoperfusion	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Alle Angaben zur Dosierung nach der zweiten intravenösen MTX-Dosis sind in der Tabelle nicht berücksichtigt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Als Rescue-Behandlung erhielten je 12,5 - 20 % der Patienten mechanische Verfahren, d. h. Hämodialyse oder Hämoperfusion (Tabelle 4-49).

Studie PR001-CLN-002

Bei der PR001-CLN-002-Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase (in Kombination mit Thymidin) bei Patienten zu untersuchen, die aufgrund einer HD-MTX-induzierten Nephropathie eine verzögerte MTX-Elimination aufweisen (4).

An der Studie teilnehmen konnten Patienten jeden Alters, die ≥ 42 Stunden nach Beginn einer HD-MTX-Infusion ($> 1\text{g}/\text{m}^2$ KOF) eine MTX-Plasmakonzentration von $\geq 10\ \mu\text{mol}/\text{l}$ oder ein sCr-Wert von $\geq 1,5$ -fachen des ULN aufzeigten oder Patienten, die ≥ 12 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion eine $\text{CrCl} \leq 60\ \text{ml}/\text{m}^2/\text{Minute}$ sowie MTX-Plasmakonzentrationen ≥ 2 SD über der mittleren MTX-Eliminationskurve aufwiesen (4).

Der erste Patient wurde im November 1993 in die Studie aufgenommen. Im Mai 2004 hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen. Die Ergebnisse sind im finalen Studienbericht der PR001-CLN-002-Studie zusammengestellt (15). Ergebnisse der Studie wurden in Widemann und Kollegen 1995 (77), Widemann und Kollegen 1997 (76), Saland et al. 2002 (75), Widemann und Kollegen 2010 (60) und Widemann und Kollegen im Jahr 2014 veröffentlicht (24).

Laut ursprünglichem Studienprotokoll vom April 1992 war im Rahmen der PR001-CLN-002-Studie eine Verabreichung von drei Dosen Glucarpidase à 50 U/kg Körpergewicht als fünfminütige Bolusinjektion vorgesehen. Der Abstand zwischen den einzelnen Verabreichungen sollte vier Stunden betragen. Patienten, die nach der Verabreichung von Glucarpidase mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Plasmakonzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration von $> 1 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen, konnten nach Absprache mit dem Studienleiter optional eine weitere Dosis Glucarpidase in Höhe von 50 U/kg erhalten. Im Laufe der Studie wurde die Anzahl an Verabreichungen von Glucarpidase in einer Dosis von 50 U/kg Körpergewicht mehrfach angepasst. Ab November 1995 war die Verabreichung einer Dosis Glucarpidase vorgesehen, ab Juli 1997 wurden zwei Dosen Glucarpidase in einem Abstand von 24 Stunden verabreicht und ab Dezember 1997 wurde die Gabe von Glucarpidase wieder auf eine Dosis reduziert. Dabei bestand jeweils die Option, eine weitere Dosis Glucarpidase verzögert zu verabreichen. Ab April 2000 erhielten Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration $< 100 \mu\text{M}$ eine Dosis Glucarpidase und Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration $> 100 \mu\text{M}$ zwei Dosen Glucarpidase im Abstand von 48 Stunden. Zusätzlich wurde bei stark adipösen Patienten die Dosis an das Körpergewicht angepasst. Ab Februar 2002 schließlich wurde die Gabe von Glucarpidase, unabhängig vom Körpergewicht, auf eine Einmaldosis von maximal 2.000 U limitiert (4).

Bis Juli 1997 erhielten alle Patienten zusätzlich zu Glucarpidase Thymidin in einer täglichen Dosis von 8 g/m^2 KOF als kontinuierliche, 24-stündige intravenöse Infusion bis eine MTX-Plasmakonzentration von $< 0,05 \mu\text{mol/l}$ erreicht war. Im Laufe der Studie wurde die Verabreichung von Thymidin dahin gehend geändert, dass Thymidin nur noch an Patienten verabreicht wurde, die Glucarpidase in einem Abstand > 96 Stunden nach der HD-MTX-Infusion erhalten hatten. Ab Dezember 1997 wiederum wurde Thymidin nur noch an Patienten verabreicht, die eine schwere MTX-bedingte Toxizität zum Zeitpunkt des Studieneintritts aufwiesen und ab November 2003 wurde die Verabreichung von Thymidin ganz eingestellt (4).

Vor der Verabreichung von Glucarpidase sollten Patienten weiterhin intravenös Calciumfolinat alle sechs Stunden in einer Dosis von 1.000 mg/m^2 KOF oder entsprechend der lokalen Standardtherapie erhalten. Zunächst sollte, laut ursprünglichem Protokoll vom April 1992, Calciumfolinat vier Stunden vor- sowie während der Gabe von Glucarpidase nicht verabreicht werden. Im Studienverlauf wurde die Verabreichung von Calciumfolinat dahin geändert, dass sowohl zwei Stunden vor- als auch zwei Stunden nach der Glucarpidase-Gabe keine Verabreichung von Calciumfolinat erfolgen und danach Calciumfolinat in einer Dosis von 250 mg/m^2 KOF alle sechs Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden sollte. Im Anschluss daran richtete sich dann die Dosis des Calciumfolinats nach der mit lokalen Labor-Assays gemessenen MTX-Plasmakonzentration (4).

Allergische Anzeichen oder Symptome sollten, unterstützend behandelt werden, einschließlich, falls notwendig, der Verabreichung von Kortikosteroiden und Antihistaminika. Begleitend wurde laut Studienprotokoll die Beibehaltung einer intravenösen Hydratisierung mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten angeraten, um einen pH-Wert des Urins von $> 7,0$ und eine hohe Urinflussrate zu erzielen. Falls durch Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter angezeigt, sollte eine Dialyse eingeleitet werden. Geeignete Antibiotika, Blutprodukte und allgemein unterstützende Maßnahmen sollten, wie indiziert, eingesetzt werden (4).

Patienten konnten von der Studie bzw. von der Gabe weiterer Dosen Glucarpidase ausgeschlossen werden, wenn sie Anzeichen einer lebensbedrohlichen, allergischen Reaktion aufwiesen, bereits eine Reduzierung der MTX-Plasmakonzentration auf $< 0,1 \mu\text{mol/l}$ vorhanden war oder wenn es nach drei Dosen Glucarpidase nicht zu einer mindestens logarithmischen Abnahme der MTX-Plasmakonzentrationen gekommen war (4).

Von den im Rahmen der PR001-CLN-002-Studie insgesamt 262 eingeschlossenen Patienten wurden 48 Patienten (18,3 %) aufgrund fehlender Daten zur Glucarpidase-Verabreichung von der Studie ausgeschlossen. Von den verbleibenden 214 Patienten hatten 187 Patienten eine bestätigte erste Verabreichung von Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 49,23 U/kg (Spanne: 10,87 - 63,73 U/kg). 144 Patienten erhielten einmalig Glucarpidase, 53 Patienten erhielten eine zweite Verabreichung von Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 50,00 U/kg (Spanne: 17,86 - 54,88 U/kg) und sieben Patienten erhielten eine dritte Dosis Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 50,00 U/kg (Spanne: 38,89 - 54,88 U/kg). Insgesamt verstarben 25 Patienten (11,7 %) davon 16 Patienten (7,5 %) innerhalb der vorgesehenen Follow-up Zeit von 30 Tagen. Informationen zum Studienabbruch liegen keine vor. Die mediane Follow-up Zeit betrug 22 Tage (Spanne: 1 - 189 Tage) (15).

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der PR001-CLN-002-Studie wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

47 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Wide-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 26 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 45 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 47) beträgt 21,0 Tage (Spanne: 1 - 43 Tage) (19).

46 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Narrow-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 25 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 44 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Narrow-Target-Population (N = 46) beträgt 21,0 Tage (Spanne: 1 - 43 Tage) (19).

Drei Patienten der Wide-Target-Population (6,4 %) wurden in einem kanadischen Zentrum, zwei Patienten in einem ungarischen Zentrum und 42 Patienten (89,4 %) in den USA eingeschlossen (19). Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur PR001-CLN-002-Studie erfolgt nachfolgend ausschließlich für die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 26)	Renal-Evaluable-Population (N = 45)	Safety-Population (N = 47)
Alter (in Jahren)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	28,58 (20,26)	21,06 (19,00)	20,86 (18,61)
Median	16,50	14,00	15,00
Min; Max	10,0; 71,0	0,5; 71,0	0,5; 71,0
Alter, n (%)			
< 12 Jahre	1 (3,8)	13 (28,9)	13 (27,7)
≥ 12 - < 18 Jahre	13 (50,0)	19 (42,2)	20 (42,6)
≥ 18 - < 65 Jahre	9 (34,6)	10 (22,2)	11 (23,4)
≥ 65 Jahre	3 (11,5)	3 (6,7)	3 (6,4)
Geschlecht, n (%)			
männlich	10 (38,5)	15 (33,3)	15 (31,9)
weiblich	15 (57,7)	30 (66,7)	31 (66,0)
unbekannt	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,1)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 26)	Renal-Evaluable-Population (N = 45)	Safety-Population (N = 47)
Körpergröße (cm)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	169,75 (14,37)	153,65 (29,31)	153,77 (28,74)
Median	172,75	162,00	162,00
Min; Max	139,0; 191,5	66,0; 191,5	66,0; 191,5
Gewicht (kg)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	73,37 (22,35)	58,83 (28,87)	58,21 (28,40)
Median	77,42	58,60	55,00
Min; Max	40,0; 121,2	8,3; 121,2	8,3; 121,2
BSA^a (m²)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	1,84 (0,32)	1,55 (0,52)	1,55 (0,51)
Median	1,87	1,63	1,62
Min; Max	1,30; 2,42	0,39; 2,42	0,39; 2,42
Tumor Typ, n (%)			
ALL	4 (15,4)	12 (26,7)	12 (25,5)
NHL	6 (23,1)	11 (24,4)	12 (25,5)
PZNSL	1 (3,8)	2 (4,4)	2 (4,3)
Osteosarkom	10 (38,5)	15 (33,3)	16 (34,0)
Andere	1 (3,8)	1 (2,2)	1 (2,1)
Unbekannt	4 (15,4)	4 (8,9)	4 (8,5)
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Studie waren in allen Analyse-Populationen bezüglich des Alters in etwa ausgeglichen und das mediane Alter lag bei 14 - 16,5 Jahren. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 0,5 und 71 Jahren. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung partizipierten mit 57,7 % in der zentralen MTX-HPLC-Population und 66,7 % bzw. 66,0 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population überwiegend weibliche Patienten. Die mediane Körpergröße lag zwischen 162 - 172,75 cm mit einem Minimum von 66 cm und einem Maximum von 191,5 cm Das mediane Körpergewicht lag mit 77,42 kg in der zentralen MTX-HPLC-Population etwas höher als in der Renal-Evaluable-Population und der Safety-Population, wo das mediane Körpergewicht 58,6 kg bzw. 55,0 kg betrug. Insgesamt wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 8,3 und 121,2 kg eingeschlossen. Der mediane BSA betrug 1,62 - 1,87 m² (Spanne: 0,39 - 2,42 m²) (Tabelle 4-50).

In der Studie wurden bezüglich des Tumortyps primär Patienten mit Osteosarkomen, d. h. 38,5 % in der zentralen MTX-HPLC-Population, 33,3 % in der Renal-Evaluable-Population und 34,0 % in der Safety-Population behandelt. Weiterhin wiesen 23,1 % und 15,4 % (zentrale MTX-HPLC-Population), 24,4 % und 26,7 % (Renal-Evaluable-Population) bzw. je 25,5 % (Safety-Population) der Patienten NHL oder eine ALL auf. PZNSL (Spanne: 3,8 - 4,4 %) und andere Tumortypen (Spanne: 2,1 - 3,8 %) spielten nur eine untergeordnete Rolle. Bei 15,4% (zentrale MTX-HPLC-Population) bzw. 8,9 % (Renal-Evaluable-Population) und 8,5 % (Safety-Population) der Patienten war der Tumortyp unbekannt (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 26)	Renal-Evaluable-Population (N = 45)	Safety-Population (N = 47)
intravenöse MTX-Dosis^a (g/m²)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	7,55 (3,76)	6,88 (3,84)	7,19 (4,12)
Median	8,00	6,72	7,09
Min; Max	0,43; 12,14	0,43; 12,37	0,43; 18,00
Dauer der intravenösen MTX-Dosis (h)			
n	16	30	31
Mittelwert (SD)	11,2 (11,14)	12,2 (10,81)	11,9 (10,73)
Median	4,0	4,2	4,0
Min; Max	4; 37	2; 37	2; 37
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale HPLC-Population)			
n	25	24	25
Mittelwert (SD)	63,22 (93,68)	59,44 (93,73)	63,22 (93,68)
Median	21,54	19,97	21,54
Min; Max	1,30; 342,20	1,30; 342,20	1,30; 342,20
Prä-MTX sCr (mg/dl)			
n	22	40	42
Mittelwert (SD)	1,03 (0,78)	0,69 (0,39)	0,78 (0,63)
Median	0,75	0,64	0,69
Min; Max	0,40; 4,00	0,20; 2,20	0,20; 4,00

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 26)	Renal-Evaluable-Population (N = 45)	Safety-Population (N = 47)
Prä-MTX sCr (mg/dl) CTC-Grad, n (%)			
n	22	40	42
Grad 0	18 (81,8)	30 (85,7)	36 (85,7)
Grad 1	2 (9,1)	3 (7,5)	3 (7,1)
Grad 2	1 (4,5)	2 (5,0)	2 (4,8)
Grad 3	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (2,4)
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	3,12 (1,44)	2,58 (1,47)	2,58 (1,46)
Median	3,10	2,10	2,10
Min; Max	1,00; 6,10	0,70; 6,10	0,70; 6,10
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl) CTC-Grad, n (%)			
n	26	45	47
Grad 0	1 (3,8)	1 (2,2)	1 (2,1)
Grad 1	1 (3,8)	2 (4,4)	2 (4,3)
Grad 2	10 (38,5)	22 (48,9)	23 (48,9)
Grad 3	13 (50,0)	19 (42,2)	20 (42,6)
Grad 4	1 (3,8)	1 (2,2)	1 (2,1)
Prä-MTX berechnete CrCl^c (ml/min)			
n	22	40	42
Mittelwert (SD)	134,11 (58,72)	153,78 (65,58)	148,99 (67,97)
Median	126,85	151,76	144,18
Min; Max	18,01; 239,03	35,22; 373,58	18,01; 373,58
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^c (ml/min)			
n	26	45	47
Mittelwert (SD)	43,06 (28,99)	44,16 (24,85)	43,93 (24,58)
Median	35,00	40,49	40,49
Min; Max	16,10; 150,35	16,10; 150,35	16,10; 150,35
<p>a: Intravenöse MTX-Dosis = Summe aus der Anfangs- und der Infusionsdosis</p> <p>b: Baseline ist definiert als die letzte, nicht fehlende Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis.</p> <p>c: Zur Berechnung der CrCl wurde bei Kindern bis (einschließlich) zwölf Jahren die Schwartz-Formel und bei älteren Kindern die Cockcroft-Gault-Formel verwendet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median in der zentralen MTX-HPLC-Population 8,0 g/m² (Spanne: 0,43 - 12,14 g/m²), 6,72 g/m² (Spanne: 0,43 - 12,37 g/m²) und 7,09 g/m² (Spanne: 0,43 - 18,00 g/m²) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population und wurde in einem medianen Zeitraum von 4 h bzw. 4,2 h verabreicht (Spanne: 4 - 37 Stunden). Die MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen und lag im Median zwischen 19,97 - 21,54 µmol/l (Tabelle 4-51).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) war ebenfalls ausgeglichen. Sie lag bei 0,75 mg/dl (Spanne: 0,40 - 4,00 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population, 0,64 mg/dl (Spanne: 0,20 - 2,20 mg/dl) in der Renal-Evaluable-Population sowie 0,69 mg/dl (Spanne: 0,20 - 4,00 mg/dl) in der Safety-Population. Über 90 % der Patienten aller Analyse-Populationen wiesen einen sprechenden CTC-Grad 0 oder CTC-Grad 1 auf. Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) war mit 3,10 mg/dl (Spanne: 1,00 - 6,10 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population am höchsten und mit je 2,10 mg/dl (Spanne: 0,7 - 6,10 mg/dl) zwischen der Renal-Evaluable-Population und Safety-Population ausgeglichen. Entsprechend wiesen knapp 40 - 50 % der Patienten den CTC-Grad 2 und etwa 40 - 50 % der Patienten den CTC-Grad 3 auf. Die mediane CrCl lag vor Beginn der MTX-Infusion in der zentralen MTX-HPLC-Population bei 126,85 ml/min (Spanne: 18,01 - 239,03 ml/min), in der Renal-Evaluable-Population bei 151,76 ml/min (Spanne: 35,22 - 373,58 ml/min) und in der Safety-Population bei 144,18 ml/min (Spanne: 18,01 - 373,58 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im medianen Bereich zwischen 35 - 40,49 ml/min (Spanne: 16,10 - 150,35 ml/min) und war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-002 (Wide-Target-Population)

Merkmal	Zentrale MTX-HPLC-Population (N = 26)	Renal-Evaluable-Population (N = 45)	Safety-Population (N = 47)
Rescue-Behandlung, n(%)			
Thymidin	10 (38,5)	11 (24,4)	11 (23,4)
jegliche Rescue-Behandlung	9 (34,6)	9 (20,0)	10 (21,3)
Hämodialyse	7 (26,9)	7 (15,6)	8 (17,0)
Hämofiltration	1 (3,8)	2 (4,4)	2 (4,3)
Hämoperfusion	2 (7,7)	2 (4,4)	2 (4,3)
Medikation	0	0	0
andere	1 (3,8)	1 (2,2)	1 (2,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Rahmen von Vor- und Begleittherapien erhielten in dieser Studie 38,5 % (zentrale MTX-HPLC-Population) bzw. 24,4 % (Renal-Evaluable-Population) und 23,4 % (Safety-Population) der Patienten Thymidin. 20 - 34,6 % der Patienten erhielten eine Rescue-Behandlung, wobei die Hämodialyse mit 15,6 - 26,9 % als häufigste Rescue-Behandlung vertreten war (Tabelle 4-52).

Studie PR001-CLN-003

Bei der PR001-CLN-003-Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase als ergänzende Behandlung bei Patienten zu untersuchen, die nach einer HD-MTX-Therapie aufgrund einer Niereninsuffizienz eine verzögerte MTX-Elimination aufweisen (5).

An der Studie teilnehmen konnten Patienten jeglichen Alters, die nach einer HD-MTX-Infusion, aufgrund einer verzögerten MTX-Elimination, das Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität zeigten. Eine verzögerte MTX-Elimination ist definiert durch die MTX-Plasmakonzentration zu bestimmten Zeitpunkten nach der HD-MTX-Infusion ($> 10 \mu\text{mol/l}$ nach mehr als 36 Stunden; $> 5 \mu\text{mol/l}$ nach mehr als 42 Stunden oder $> 3 \mu\text{mol/l}$ nach mehr als 48 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion) oder durch serielle MTX-Plasmakonzentrationen, die ≥ 12 Stunden nach der Verabreichung von MTX > 2 SD über der mittleren MTX-Eliminationskurve lagen. Alternativ wurde eine verzögerte MTX-Elimination anhand einer verringerten Diurese oder anhand eines sCr-Werts von $> 1,5$ -fach des ULN mit einem dokumentierten Anstieg des sCr-Werts während des Zeitraums der MTX-Infusion definiert (5).

Der erste Patient wurde im März 1997 in die Studie aufgenommen. Im März 2002 hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen (16). Die Ergebnisse sind dem finalen Studienbericht zu entnehmen (16). Ergebnisse der Studie wurden von Krause und Kollegen 2002 (79), von Buchen und Kollegen 2005 (78) sowie von Widemann und Kollegen im Jahr veröffentlicht (24).

Im Rahmen der PR001-CLN-003-Studie erhielten alle Patienten Glucarpidase in einer einmaligen Dosis von 50 U/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von fünf Minuten mittels Infusionspumpe oder Bolusinjektion. Patienten, die nach der ersten Dosis Glucarpidase mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Plasmakonzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration von $> 1 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen, konnten mit Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis Glucarpidase von 50 U/kg Körpergewicht erhalten (5).

Die Verabreichung von Calciumfolinat musste vier Stunden vor der Glucarpidase-Gabe gestoppt werden und sollte frühestens eine Stunde nach der letzten Glucarpidase-Dosis wieder aufgenommen werden. Nach der letzten Glucarpidase-Dosis wurden innerhalb der ersten 24 Stunden vier Dosen (100 mg/m^2 KOF) Calciumfolinat im Intervall von sechs Stunden verabreicht, gefolgt von einer beschleunigten Rettungstherapie über fünf Tage (5).

In Übereinstimmung mit den allgemeinen Empfehlungen wurde eine intravenöse Hydratisierung mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten angeraten, um einen pH-Wert des Urins von $> 7,0$ und eine hohe Urinflussrate zu erzielen. Bei Flüssigkeits- oder Elektrolytanomalien sollte eine Hämodialyse eingeleitet werden. Allergische Anzeichen oder Symptome sollten, je nach Bedarf, unterstützend behandelt werden, einschließlich der Verabreichung von Kortikosteroiden und Antihistaminika. Geeignete Antibiotika, Blutprodukte und allgemein unterstützende Maßnahmen sollten, wenn indiziert, eingesetzt werden (5).

Patienten konnten von der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie potenziell lebensbedrohliche allergische Anzeichen oder Symptome entwickelten, oder wenn es bei einem Patienten nach der protokollgemäßen Verabreichung von Glucarpidase nicht zu einer mindestens logarithmischen Abnahme der MTX-Plasmakonzentrationen gekommen war (5).

Im Rahmen der PR001-CLN-003-Studie wurden insgesamt 82 Patienten eingeschlossen. Davon wurden, aufgrund fehlender Daten zur Glucarpidase-Verabreichung, 13 Patienten (15,7 %) von der Studie ausgeschlossen. Von den verbleibenden 69 Patienten, die mindestens einen Nachweis eines Glucarpidase Follow-up hatten, erhielten 59 Patienten eine erste Glucarpidase-Verabreichung mit einer medianen Dosis von 50 U/kg Körpergewicht (Spanne: 16,64 - 100 U/kg). 53 Patienten erhielten eine Einzeldosis Glucarpidase, acht Patienten erhielten zusätzlich eine zweite Dosis Glucarpidase mit einer medianen Dosis von 45,63 U/kg (Spanne: 22,32 - 53,57 U/kg) und ein Patient erhielt eine dritte Dosis Glucarpidase mit 45,80 U/kg (16). Insgesamt verstarben acht Patienten (11,6 %), davon fünf Patienten (7,2 %) innerhalb der Follow-up Zeit von 30 Tagen. Zu Studienabbrüchen liegen keine Informationen vor. Die mediane Follow-up Zeit betrug 26,1 Tage (Spanne: 1 - 387 Tage) (16).

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der PR001-CLN-003-Studie wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

16 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Wide-Target-Population. 15 Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 8 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 15 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 15) beträgt 12,0 Tage (Spanne: 3 - 27 Tage) (19).

13 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Narrow-Target-Population. 12 Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 7 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 12 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Narrow-Target-Population (N = 12) beträgt 12,0 Tage (Spanne: 5 - 23 Tage) (19).

Von den insgesamt 16 Patienten der Wide-Target-Population wurden 10 Patienten (62,5 %) in Deutschland, drei Patienten (18,8 %) in Österreich und jeweils ein Patient (6,3 %) in der Tschechischen Republik, Frankreich und Spanien eingeschlossen (19). Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt.

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-53, Tabelle 4-54, Tabelle 4-55) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur PR001-CLN-001-Studie erfolgt nachfolgend ausschließlich für die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 8)	Renal-Evaluable-Population (N = 15)	Safety-Population (N = 16)
Alter (in Jahren)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	19,0 (16,66)	22,5 (22,43)	23,7 (22,21)
Median	13,5	12,0	13,5
Min; Max	5; 58	5; 68	5; 68
Alter, n (%)			
< 12 Jahre	3 (37,5)	6 (40,0)	6 (37,5)
≥ 12 - < 18 Jahre	3 (37,5)	5 (33,3)	5 (31,3)
≥ 18 - < 65 Jahre	2 (25,0)	2 (13,3)	3 (18,8)
≥ 65 Jahre	0	2 (13,3)	2 (12,5)
Körpergröße (cm)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	159,63 (26,13)	153,39 (24,44)	151,84 (24,41)
Median	163,00	156,00	155,00
Min; Max	105,0; 185,0	105,0; 185,0	105,0; 185,0

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 8)	Renal-Evaluable-Population (N = 15)	Safety-Population (N = 16)
Gewicht (kg)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	56,45 (28,51)	51,71 (28,18)	53,42 (28,07)
Median	50,19	41,39	50,19
Min; Max	25,0; 99,0	17,5; 99,0	17,5; 99,0
BSA^a (m²)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	1,51 (0,45)	1,41 (0,47)	1,43 (0,46)
Median	1,49	1,30	1,49
Min; Max	0,82; 2,15	0,76; 2,15	0,76; 2,15
Tumor Typ, n (%)			
ALL	4 (50,0)	7 (46,7)	7 (43,8)
NHL	0	3 (20,0)	3 (18,8)
PZNSL	1 (12,5)	1 (6,7)	1 (6,3)
Osteosarkom	2 (25,0)	2 (13,3)	2 (12,5)
Andere	1 (12,5)	2 (13,3)	3 (18,8)
Unbekannt	0	0	0
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Studie waren in allen Analyse-Populationen bezüglich des Alters in etwa ausgeglichen und das mediane Alter lag bei 12 - 13,5 Jahren. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 5 und 68 Jahren. Die mediane Körpergröße lag zwischen 155 - 163 cm mit einem Minimum von 105 cm und einem Maximum von 185 cm. Das mediane Körpergewicht lag mit 50,19 kg in der zentralen MTX-HPLC-Population und Safety-Population etwas höher als in der Renal-Evaluable-Population, wo das mediane Körpergewicht 41,39 kg betrug. Insgesamt wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 17,5 und 99,0 kg eingeschlossen. Der BSA betrug 1,30 m² in der Renal-Evaluable-Population und 1,49 m² in der zentralen MTX-HPLC- bzw. der Safety-Population (Spanne: 0,76 - 2,15 m²) (Tabelle 4-53).

In der Studie wurden bezüglich des Tumortyps primär Patienten mit ALL, d. h. 50 % in der zentralen MTX-HPLC-Population, 46,7 % in der Renal-Evaluable-Population und 43,8 % in der Safety-Population behandelt. Weiterhin wiesen 0 % und 25,0 % (zentrale MTX-HPLC-Population), 20,0 % und 13,3 % (Renal-Evaluable-Population) bzw. 18,8 % und 12,5 % (Safety-Population) der Patienten NHL oder Osteosarkome auf. Patienten mit PZNSL (Spanne: 6,3 - 12,5 %) und andere Tumortypen (Spanne: 12,5 - 18,8 %) waren ähnlich häufig vertreten (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 8)	Renal-Evaluable-Population (N = 15)	Safety-Population (N = 16)
intravenöse MTX-Dosis (g/m²)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	6,25 (3,81)	5,40 (2,92)	5,56 (2,90)
Median	5,00	5,00	5,00
Min; Max	1,00; 12,00	1,00; 12,00	1,00; 12,00
Dauer der intravenösen MTX-Dosis (h)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	20,5 (10,99)	19,6 (9,92)	18,6 (10,35)
Median	24,0	24,0	24,0
Min; Max	4; 36	4; 36	4; 36
Baseline^a (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale HPLC-Population)			
n	6	6	6
Mittelwert (SD)	55,67 (127,16)	55,67 (127,16)	55,67 (127,16)
Median	4,27	4,27	4,27
Min; Max	1,30; 315,21	1,30; 315,21	1,30; 315,21
Prä-MTX sCr (mg/dl)			
n	7	14	14
Mittelwert (SD)	0,92 (0,45)	0,79 (0,35)	0,79 (0,35)
Median	0,74	0,71	0,71
Min; Max	0,50; 1,77	0,50; 1,77	0,50; 1,77
Baseline^a (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	1,65 (0,65)	1,84 (1,33)	1,99 (1,42)
Median	1,54	1,47	1,54
Min; Max	0,78; 2,75	0,60; 5,80	0,60; 5,80
Prä-MTX berechnete CrCl^b (ml/min)			
n	7	14	14
Mittelwert (SD)	116,03 (38,77)	123,09 (39,06)	123,09 (39,06)
Median	115,95	119,32	119,32
Min; Max	57,41; 169,40	57,41; 206,76	57,41; 206,76

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 8)	Renal-Evaluable-Population (N = 15)	Safety-Population (N = 16)
Baseline^a (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^b (ml/min)			
n	8	15	16
Mittelwert (SD)	64,51 (18,81)	65,54 (29,22)	63,04 (29,94)
Median	69,14	71,82	68,03
Min; Max	29,40; 84,70	14,48; 115,50	14,48; 115,50
a: Der Baselinewert ist definiert als die letzte, nicht fehlende Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis. b: Zur Berechnung der CrCl wurde bei Kindern bis (einschließlich) zwölf Jahren die Schwartz-Formel und bei älteren Kindern die Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median in allen Analyse-Populationen 5,0 g/m² (Spanne: 1,0 - 12,00 g/m²), und wurde in einem medianen Zeitraum von 24,0 h (Spanne: 4 -36 Stunden) verabreicht. Die mediane MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase lag in allen Teilpopulationen bei 4,27 µmol/l (Spanne:1,30 - 315,21 µmol/l) (Tabelle 4-54).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) war ebenfalls ausgeglichen. Sie lag bei 0,74 mg/ml (Spanne: 0,50 - 1,77 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population, sowie 0,71 mg/ml (Spanne: 0,50 - 1,77 mg/dl) in der Renal-Evaluable-bzw. Safety-Population. Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) war zwischen den Teilpopulationen ausgeglichen. Sie lag in der zentralen MTX-HPLC-Population und der Safety-Population im Median bei 1,54 mg/dl (Spanne: 0,78 - 2,75 mg/dl bzw. 0,60 - 5,80 mg/dl) und in der Renal-Evaluable-Population bei 1,47 mg/dl (Spanne: 0,60 - 5,80 mg/dl). Auch die mediane CrCl war vor Beginn der MTX-Infusion zwischen den Analyse-Populationen vergleichbar und lag zwischen 115,95 - 119,32 ml/min (Spanne: 57,41 - 206,76 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im medianen Bereich zwischen 68,03 - 71,82 ml/min (Spanne: 14,48 - 115,50 ml/min) und war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-003 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 8)	Renal-Evaluable-Population (N = 15)	Safety-Population (N = 16)
Rescue-Behandlung, n (%)			
jegliche Rescue-Behandlung	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)
Hämodialyse	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Als Rescue-Behandlung erhielten 6,7 % der Patienten in der Renal-Evaluable-Population und 6,3 % der Patienten in der Safety-Population eine Hämodialyse. In der zentralen MTX-HPLC-Population erhielt kein Patient eine Rescue-Behandlung (Tabelle 4-55).

Studie PR001-CLN-006

Bei der PR001-CLN-006-Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei denjenigen Patienten nachzuweisen, die eine HD-MTX-induzierte Nephrotoxizität und verzögerte MTX-Elimination aufweisen (6).

An der Studie teilnehmen konnten Patienten jeden Alters mit Anzeichen und Symptomen einer MTX-Toxizität, wenn hinsichtlich der MTX-Plasmakonzentrationen und der Nierenfunktions-tests folgende Kriterien erfüllt waren: Osteosarkoma-Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eine MTX-Plasmakonzentration von $> 50 \mu\text{mol/l}$ nach 24 Stunden oder von $> 5 \mu\text{mol/l}$ 48 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion aufwiesen oder wenn ihre MTX-Plasmakonzentration > 12 Stunden nach der MTX-Verabreichung > 2 SD über der mittleren MTX-Eliminationskurve lag und wenn bei ihnen ein > 2 -facher Anstieg des sCr-Werts gegenüber dem Ausgangswert (vor der MTX-Verabreichung) beobachtet wurde. Alle anderen Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie ≥ 42 Stunden nach der MTX-Infusion eine MTX-Plasmakonzentration von $> 10 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen oder wenn sie ≥ 12 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion eine MTX-Plasmakonzentration von > 2 SD über der mittleren MTX-Eliminationskurve und einen sCr-Wert $> 1,5$ -fach des ULN oder eine CrCl < 60 ml/Minute hatten (6).

Der erste Patient wurde im Juni 2004 in die Studie aufgenommen. Im April 2007 hatte der letzte Patient die Studie abgeschlossen. Die Ergebnisse sind im finalen Studienbericht der PR001-CLN-006-Studie zusammengestellt (17). Ergebnisse der Studie wurden von Snyder und Kollegen 2007 (81), von Green und Kollegen 2009 (80) sowie von Widemann und Kollegen im Jahr 2014 veröffentlicht (24).

Laut ursprünglichem Protokoll vom Juni 2004 war im Rahmen der PR001-CLN-006-Studie eine Verabreichung von bis zu zwei Dosen Glucarpidase à 50 U/kg als fünfminütige, intravenöse Bolusinjektion vorgesehen. Patienten, die eine MTX-Konzentration $< 100 \mu\text{M}$ unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase aufwiesen, sollten eine Dosis Glucarpidase erhalten und Patienten, die unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Plasmakonzentration von $> 100 \mu\text{mol/l}$ hatten, konnten 48 Stunden nach der Erstdosis zusätzlich eine zweite Dosis Glucarpidase erhalten. Bei stark adipösen Patienten wurde die Dosis an das Körpergewicht angepasst. Ab November 2005 wurde die Verabreichung auf eine Einzeldosis Glucarpidase von 2.000 U, unabhängig vom Körpergewicht begrenzt (6).

Vor der Verabreichung von Glucarpidase sollten Patienten weiterhin intravenös Calciumfolinat alle sechs Stunden in einer Dosis von $1.000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ oder in einer Dosis entsprechend der lokalen Standardtherapie erhalten. Zwei Stunden vor, sowie zwei Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase sollte keine Behandlung mit Calciumfolinat erfolgen. Nach der letzten Gabe Glucarpidase sollte Calciumfolinat in einer Dosis von $250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$, alle sechs Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden. Anschließend konnte die Calciumfolinat-Dosis auf Basis der MTX-Plasmakonzentrationen, welche mittels lokalem Assays bestimmt wurde, angepasst werden (6).

Es wurde eine intravenöse Hydratisierung mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten angeraten, um einen pH-Wert des Urins von $> 7,0$ und eine hohe Urinflussrate zu erzielen. Eine Dialyse wurde eingeleitet, wenn dies durch Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter inziert war. Zudem sollten, je nach Bedarf, geeignete und allgemeine, unterstützende Maßnahmen angewandt werden (6). Bei allergischen Reaktionen oder bei einer Toxizität \geq Grad 3, die laut Meinung des Prüfarztes auf die Behandlung mit Glucarpidase zurückzuführen war, sollte die Behandlung mit Glucarpidase abgebrochen werden (6, 17).

Insgesamt wurden im Rahmen der PR001-CLN-006-Studie 184 Patienten eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten zur Glucarpidase-Verabreichung wurden 35 Patienten (19 %) von der Studie ausgeschlossen. Von den verbliebenen 149 Patienten mit einem Nachweis einer Glucarpidase Verabreichung oder eines Glucarpidase Follow-up erhielten 132 Patienten eine erste Glucarpidase-Verabreichung mit einer medianen Dosis von $48,73 \text{ U/kg}$ (Spanne: $17,86 - 98,04 \text{ U/kg}$). 106 Patienten erhielten eine Einzeldosis Glucarpidase und 30 Patienten bekamen zusätzlich eine zweite Dosis Glucarpidase mit einer medianen Dosis von $49,26 \text{ U/kg}$ (Spanne: $17,86 - 98,04 \text{ U/kg}$) (17). Insgesamt verstarben 18 Patienten (12,1 %), davon sieben Patienten (4,7 %) innerhalb der vorgesehenen Follow-up Zeit von 30 Tagen. Bei drei Patienten (2,0 %) ist der Todeszeitpunkt unbekannt. Zu Studienabbrüchen liegen keine Informationen vor (17). Die mediane Follow-up Zeit betrug 22,0 Tage (Spanne: 4 - 523 Tage) (17).

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der PR001-CLN-006-Studie wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

44 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Wide-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 16 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 44 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 44) beträgt 21,5 Tage (Spanne: 4 - 523 Tage) (19).

39 Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Narrow-Target-Population. Alle Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 15 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 39 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Narrow-Target-Population (N = 39) beträgt 22,0 Tage (Spanne: 4 - 523 Tage) (19).

In der PR001-CLN-006-Studie wurden von den insgesamt 44 Patienten der Wide-Target-Population, 42 Patienten in den USA sowie ein Patient in Kanada eingeschlossen. Von einem Patienten ist keine Nationalität bekannt (19). Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-56, Tabelle 4-57, Tabelle 4-58) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur PR001-CLN-006-Studie erfolgt nachfolgend ausschließlich die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 16)	Renal-Evaluable-Population (N = 44)	Safety-Population (N = 44)
Alter (in Jahren)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	32,5 (27,29)	28,1 (25,60)	28,1 (25,60)
Median	18,0	15,5	15,5
Min; Max	5; 84	0; 84	0; 84
Alter, n (%)			
< 12 Jahre	1 (6,3)	13 (29,5)	13 (29,5)
≥ 12 - < 18 Jahre	7 (43,8)	11 (25,0)	11 (25,0)
≥ 18 - < 65 Jahre	4 (25,0)	13 (29,5)	13 (29,5)
≥ 65 Jahre	4 (25,0)	7 (15,9)	7 (15,9)
Geschlecht, n (%)			
männlich	6 (37,5)	14 (31,8)	14 (31,8)
weiblich	10 (62,5)	29 (65,9)	29 (65,9)
unbekannt	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Körpergröße (cm)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	169,37 (16,72)	154,38 (30,05)	154,38 (30,05)
Median	167,82	165,00	165,00
Min; Max	128,3; 198,1	54,0; 198,1	54,0; 198,1
Gewicht (kg)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	63,07 (17,05)	58,44 (28,96)	58,44 (28,96)
Median	66,65	61,60	61,60
Min; Max	24,8; 89,0	6,0; 121,0	6,0; 121,0
BSA^a (m²)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	1,72 (0,30)	1,55 (0,53)	1,55 (0,53)
Median	1,76	1,67	1,67
Min; Max	0,94; 2,10	0,30; 2,36	0,30; 2,36
Tumor Typ, n (%)			
ALL	2 (12,5)	12 (27,3)	12 (27,3)
NHL	3 (18,8)	6 (13,6)	6 (13,6)
PZNSL	3 (18,8)	8 (18,2)	8 (18,2)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 16)	Renal-Evaluable-Population (N = 44)	Safety-Population (N = 44)
Osteosarkom	7 (43,8)	13 (29,5)	13 (29,5)
andere	1 (6,3)	4 (9,1)	4 (9,1)
unbekannt	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Studie waren in allen Analyse-Populationen bezüglich des Alters in etwa ausgeglichen und das mediane Alter lag bei 15,5 - 18 Jahren. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 0 und 84 Jahren. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung partizipierten mit 62,5 % in der zentralen MTX-HPLC-Population und je 65,9 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population überwiegend weibliche Patienten. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 10 und 62 Jahren. Die mediane Körpergröße lag zwischen 165 - 167,82 cm mit einem Minimum von 54 cm und einem Maximum von 198,1 cm. Das mediane Körpergewicht lag mit 66,65 kg in der zentralen MTX-HPLC-Population etwas höher als in der Renal-Evaluable-Population und der Safety-Population, wo das mediane Körpergewicht je 61,60 kg betrug. Insgesamt wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 6 - 121,0 kg eingeschlossen.

Der mediane BSA betrug 1,67 m² in der Renal- Evaluable- bzw in der Safety-Population und 1,76 m² in der zentralen MTX-HPLC-Population (Spanne: 0,30 - 2,36 m²) (Tabelle 4-56).

In der Studie wurden bezüglich des Tumortyps primär Patienten mit Osteosarkomen, d. h. 43,8 % in der zentralen MTX-HPLC-Population und je 29,5 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. in der Safety-Population behandelt. Weiterhin wiesen je 18,8 % (zentrale MTX-HPLC-Population) bzw. je 13,6 % der Patienten NHL und 12,5 % (zentrale MTX-HPLC-Population) bzw. je und 27,3 % (Renal-Evaluable-Population und Safety-Population) der Patienten ALL auf. PZNSL (Spanne: 18,2 - 18,8 %) war ähnlich häufig vertreten, andere Tumortypen (Spanne: 6,3 - 9,1 %) spielten nur eine untergeordnete Rolle. Bei je 2,3 % (Renal-Evaluable-Population und Safety-Population) der Patienten war der Tumortyp unbekannt (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 16)	Renal-Evaluable-Population (N = 44)	Safety-Population (N = 44)
intravenöse MTX-Dosis^a (g/m²)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	9,13 (5,53)	7,48 (5,07)	7,48 (5,07)
Median	8,00	5,00	5,00
Min; Max	2,00; 20,00	1,00; 20,00	1,00; 20,00
Dauer^b der intravenösen MTX-Dosis (h)			
n	12	36	36
Mittelwert (SD)	10,6 (9,94)	12,1 (10,77)	12,1 (10,77)
Median	4,2	4,2	4,2
Min; Max	2; 24	2; 37	2; 37
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale HPLC-Population)			
n	14	14	14
Mittelwert (SD)	58,38 (128,75)	58,38 (128,75)	58,38 (128,75)
Median	28,91	28,91	28,91
Min; Max	0,05; 500,44	0,05; 500,44	0,05; 500,44
Prä-MTX sCr (mg/dl)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	0,84 (0,27)	0,72 (0,29)	0,72 (0,29)
Median	0,85	0,70	0,70
Min; Max	0,40; 1,30	0,20; 1,60	0,20; 1,60
Prä-MTX sCr (mg/dl) CTC-Grad, n (%)			
n	16	44	44
Grad 0	12 (75,0)	36 (81,8)	36 (81,8)
Grad 1	4 (25,0)	7 (15,9)	7 (15,9)
Grad 2	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)			
n	16	43	43
Mittelwert (SD)	2,69 (1,41)	2,45 (1,40)	2,45 (1,40)
Median	2,35	2,30	2,30
Min; Max	1,30; 6,90	0,53; 6,90	0,53; 6,90

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 16)	Renal-Evaluable-Population (N = 44)	Safety-Population (N = 44)
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl) CTC-Grad, n (%)			
n	16	43	43
Grad 1	1 (6,3)	4 (9,3)	4 (9,3)
Grad 2	10 (62,5)	24 (55,8)	24 (55,8)
Grad 3	5 (31,3)	15 (34,9)	15 (34,9)
Prä-MTX berechnete CrCl^d (ml/min)			
n	16	44	44
Mittelwert (SD)	116,22 (50,85)	134,81 (56,32)	134,81 (56,32)
Median	120,44	125,43	125,43
Min; Max	42,78; 243,86	42,78; 287,78	42,78; 287,78
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^d (ml/min)			
n	16	43	43
Mittelwert (SD)	38,15 (15,65)	44,90 (21,77)	44,90 (21,77)
Median	37,91	41,20	41,20
Min; Max	11,53; 69,06	11,53; 93,96	11,53; 93,96
<p>a: Intravenöse MTX-Dosis = Summe aus der Anfangs- und der Infusionsdosis. b: Bei einem Patienten wurde die aufgezeichnete MTX-Dauer von 0 auf fehlend gesetzt, so dass die MTX-Dauer dieses Patienten aus der Zusammenfassung ausgeschlossen wurde. c: Der Baselinewert ist definiert als die letzte, nicht fehlende Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis. d: Zur Berechnung der CrCl wurde bei Kindern bis (einschließlich) zwölf Jahren die Schwartz-Formel und bei älteren Kindern die Cockcroft-Gault-Formel verwendet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median in der zentralen MTX-HPLC-Population 8,00 g/m² (Spanne: 2,00 - 20,00 g/m²) und je 5,00 g/m² (Spanne: 1,00 - 20,00 g/m²) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population und wurde in einem medianen Zeitraum von 4,2 h verabreicht (Spanne: 2 - 37 Stunden). Die MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen und lag im Median bei 28,91 µmol/l (Spanne: 0,05- 500,44 µmol/l) (Tabelle 4-57).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) war ebenfalls ausgeglichen. Sie lag bei 0,85 mg/ml (Spanne: 0,40 - 1,30 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population, sowie je 0,70 mg/ml (Spanne: 0,20 - 1,60 mg/dl) in der Renal-Evaluable-Population und der Safety-Population. Über 95 - 100 % der Patienten aller Studienpopulationen wiesen einen entsprechenden CTC-Grad 0 oder CTC-Grad 1 auf. Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen. Sie betrug 2,35 mg/dl (Spanne: 1,30 - 6,90 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population und je 2,30 mg/dl (Spanne: 0,53 - 6,90 mg/dl) in der Renal-Evaluable-Population und Safety-Population. Entsprechend wiesen 55,8 - 62,5 % der Patienten den CTC-Grad 2 und 31,3 - 34,9 % der Patienten den CTC-Grad 3 auf. Auch die mediane CrCl war vor Beginn der MTX-Infusion zwischen den Analyse-Populationen vergleichbar und lag zwischen 120,44 - 125,43 ml/min (Spanne: 42,78 - 287,78 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im medianen Bereich zwischen 37,91 - 41,20 ml/min (Spanne: 11,53 - 93,96 ml/min) und war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-006 (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 16)	Renal-Evaluable-Population (N = 44)	Safety-Population (N = 44)
Behandlung, n (%)			
Jegliche Rescue-Behandlung	2 (12,5)	7 (15,9)	7 (15,9)
Hämodialyse	2 (12,5)	5 (11,4)	5 (11,4)
Hämofiltration	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
Medikation	0 (0,0)	2 (4,5)	2 (4,5)
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Als Rescue-Behandlung erhielten je 12,5 - 13,7 % der Patienten mechanische Verfahren, d. h. Hämodialyse oder Hämo-perfusion. Weiterhin wurde in der Renal-Evaluable-Population und Safety-Population bei je 4,5 % der Patienten Medikation als Rescue-Behandlung eingesetzt (Tabelle 4-58).

Studie PR001-CLN-017

Bei der PR001-CLN-017-Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, zweiarmige Interaktionsstudie. Ziel der Studie war es, die Sicherheit von Glucarpidase bei Patienten zu untersuchen, die eine HD-MTX-Therapie ($\geq 1 \text{ g/m}^2 \text{ KOF}$) erhalten, sowie den Einfluss von Glucarpidase auf die Pharmakokinetik von Calciumfolinat zu ermitteln. Voraussetzung an der Studienteilnahme war eine Behandlung der Patienten mit HD-MTX und Calciumfolinat. Daten zur Wirksamkeit wurden nicht erhoben (7).

Im Behandlungsarm A konnten Patienten jeglichen Alters mit einem Gewicht $\geq 23 \text{ kg}$, die nach einer HD-MTX-Therapie aufgrund einer Nierenfunktionsstörung eine verzögerte MTX-Elimination aufwiesen, in die Studie zur Behandlung mit Glucarpidase aufgenommen werden. Eine verzögerte MTX-Elimination war wie folgt definiert: Bei Osteosarkom-Patienten: Wenn sie eine MTX-Plasmakonzentration von $> 50 \mu\text{mol/l}$ nach 24 Stunden oder von $> 5 \mu\text{mol/l}$ 48 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion aufwiesen oder wenn ihre MTX-Plasmakonzentration ≥ 12 Stunden nach der MTX-Verabreichung $> 2 \text{ SD}$ über der mittleren MTX-Eliminationskurve lagen und wenn bei ihnen zudem ein > 2 -facher Anstieg des sCr-Werts gegenüber dem Ausgangswert (vor der MTX-Verabreichung) beobachtet wurde. Alle anderen Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine MTX-Plasmakonzentration von $> 10 \mu\text{mol/l}$ nach > 42 Stunden oder eine MTX-Plasmakonzentration $> 2 \text{ SD}$ oberhalb der mittleren MTX-Eliminationskurve ≥ 12 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion aufwiesen und zudem einen sCr-Wert $> 1,5$ -fach des ULN oder eine $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/Minute}$ ≥ 12 Stunden nach der MTX-Verabreichung hatten. Zudem mussten die Patienten des Behandlungsarms A einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 0 - 2 aufweisen sowie eine intravenöse Therapie mit Calciumfolinat in einer Dosis von $\geq 15 \text{ mg}$ alle 6 Stunden oder von $\geq 10 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche alle 6 Stunden benötigen (7).

In Behandlungsarm B konnten Patienten jeglichen Alters mit einem Gewicht $\geq 23 \text{ kg}$ ohne Beeinträchtigung der MTX-Elimination, d. h. Patienten deren sCr-Wert 24 Stunden nach der HD-MTX-Verabreichung \leq des maximalen sCr-Werts der jeweiligen Alters- und Geschlechtskategorie war, in die Studie eingeschlossen werden. Zudem mussten die Patienten des Behandlungsarms B einen ECOG-Leistungsstatus von 0 - 2 aufweisen sowie eine intravenöse Therapie mit Calciumfolinat in einer Dosis von $\geq 15 \text{ mg}$ alle 6 Stunden oder von $\geq 10 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ alle 6 Stunden benötigen. Es sollten die gleiche Anzahl an Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen A und B aufgenommen werden (7).

Am 15. Juli 2008 wurde der erste Patient in die Studie aufgenommen und am 24. Juli 2009 hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen. Die Daten sind dem finalen Studienbericht zur PR001-CLN-017-Studie zu entnehmen. Die Daten der Studie sind nicht publiziert (18).

Alle der im Rahmen der PR001-CLN-017-Studie eingeschlossen Patienten erhielten HD-MTX gefolgt von Calciumfolinat (7).

Die Patienten, die in der PR001-CLN-017-Studie dem Behandlungsarm A zugeordnet worden waren, benötigten eine Therapie mit Calciumfolinat in einer Minstdosis von ≥ 15 mg oder ≥ 10 mg/m² KOF alle sechs Stunden. Zudem erhielten nur die Patienten des Behandlungsarms A einmalig Glucarpidase in einer Dosis von 50 U/kg als fünfminütige Bolusinjektion (7). Die Therapie mit Calciumfolinat sollte so angepasst werden, dass innerhalb von zwei bis vier Stunden vor- sowie nach der Verabreichung von Glucarpidase keine Gabe von Calciumfolinat erfolgte. Nach der Behandlung mit Glucarpidase wurde für mindestens 48 Stunden die Dosierung von Calciumfolinat auf Basis der MTX-Plasmakonzentrationen, die vor der Gabe von Glucarpidase gemessen wurden, beibehalten und sollte der empfohlenen Dosis für Patienten mit früher, verzögerter MTX-Ausscheidung und/oder AKI (150 mg, alle 3 Stunden). Anschließend konnte, basierend auf den im Anschluss an die Gabe von Glucarpidase gemessenen MTX-Plasmakonzentrationen, Calciumfolinat gemäß lokaler Klinikprotokolle und laut Fachinformation verabreicht werden, solange bis eine MTX-Plasmakonzentration von $< 0,05 - 0,1$ $\mu\text{mol/l}$ erreicht war (7).

Im Behandlungsarm B der PR001-CLN-017-Studie, erhielten die Patienten Calciumfolinat intravenös in einer Dosis ≤ 25 mg/m² KOF gemäß lokaler, klinischer Behandlungsprotokolle. Nachfolgende Dosen Calciumfolinat konnten entsprechend klinischer Behandlungsprotokolle und entsprechend des bestehenden Gebrauchsinformation für Calciumfolinat verabreicht werden (7).

Alle Patienten konnten in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere, unterstützende Behandlungen wie Hydratation, Alkalisierung des Urins sowie eine Hämotherapie bzw. eine Dialyse erhalten, falls dies erforderlich war. Zudem sollte, wenn möglich, die intravenöse Hydratation mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten fortgesetzt werden, um den Urin-pH-Wert > 7 und eine hohe Urinausscheidung aufrechtzuerhalten (7).

In der Studie PR001-CLN-017 wurden insgesamt 20 Patienten eingeschlossen. Im Rahmen des Behandlungsarms A erhielten elf Patienten, die nach der HD-MTX-Therapie eine verzögerte MTX-Elimination aufwiesen, eine erste Glucarpidase-Verabreichung mit einer medianen Dosis von 50,00 U/kg (Spanne: 48,86 - 50,72 U/kg). Zwei der elf Patienten erhielten eine weitere Dosis Glucarpidase in einer medianen Dosis von 49,00 U/kg (Spanne: 47,28 - 50,72 U/kg). Im Behandlungsarm A wurde ein Patient (5 %) aufgrund einer Protokollverletzung von der Studie ausgeschlossen, ein weiterer Patient verstarb, jedoch nach der vorgesehenen Follow-up Zeit von 30 Tagen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Verabreichung von Glucarpidase betrug im Behandlungsarm A 43,0 Tage (Spanne: 7 - 231 Tage) (18). Im Behandlungsarm B schlossen alle neun Patienten die Studie ab und niemand verstarb innerhalb der Follow-up Zeit von 30 Tagen. Es sind keine Daten zur medianen Nachbeobachtungszeit im Behandlungsarm B vorhanden (18).

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der PR001-CLN-017-Studie wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

Neun Patienten (Safety-Population) entsprechen der Definition der Wide-Target-Population bzw. der Narrow-Target-Population (Tabelle 4-46). Da alle Patienten der Studie PR001-CLN-017 bereits eine dokumentierte eingeschränkte Nierenfunktion hatten, besteht zwischen der Wide-Target-Population und der Narrow-Target-Population kein Unterschied. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 9) beträgt 43,0 Tage (Spanne: 7 - 231 Tage) (19).

Im Rahmen der PR001-CLN-0017-Studie wurden alle Patienten in den USA rekrutiert (18). Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen der deutschen und der US-amerikanischen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-59, Tabelle 4-60) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur PR001-CLN-017-Studie erfolgt nachfolgend ausschließlich für die für die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-017 (Wide-Target-Population)

Merkmal	Safety-Population (N = 9)
Alter (in Jahren)	
n	9
Mittelwert (SD)	28,7 (23,98)
Median	18,0
Min; Max	10; 84
Alter, n (%)	
< 12 Jahre	1 (11,1)
≥ 12 - < 18 Jahre	3 (33,3)
≥ 18 - < 65 Jahre	4 (44,4)
≥ 65 Jahre	1 (11,1)
Geschlecht, n (%)	
männlich	5 (55,6)
weiblich	4 (44,4)

Merkmal	Safety-Population (N = 9)
Körpergröße (cm)	
n	9
Mittelwert (SD)	168,33 (16,34)
Median	168,00
Min; Max	140,0; 190,0
Gewicht (kg)	
n	9
Mittelwert (SD)	83,86 (31,53)
Median	86,50
Min; Max	34,8; 122,8
Ethnische Herkunft, n (%)	
n	9
Weiß oder Kaukasier	4 (44,4)
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	2 (22,2)
Asiatisch	1 (11,1)
Schwarz- oder Afroamerikaner	1 (11,1)
andere	1 (11,1)
BSA^a (m²)	
n	9
Mittelwert (SD)	1,95 (0,48)
Median	2,12
Min; Max	1,2; 2,4
Tumor Typ, n (%)	
ALL	2 (22,2)
NHL	2 (22,2)
PZNSL	1 (11,1)
Osteosarkom	4 (44,4)
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das mediane Alter in der Safety-Population betrug 18,0 Jahre und die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 10 und 84 Jahren. Etwa die Hälfte (55,6 %) der Patienten waren männlich. Die mediane Körpergröße lag bei 168 cm (Spanne: 140 - 190 cm). Das mediane Körpergewicht lag bei 86,50 kg und es wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 34,8 und 122,8 kg eingeschlossen. Mit 44,4 % nahmen primär Patienten weißer oder kaukasischer Herkunft an der Studie teil. Der mediane BSA lag bei 2,12 m² (Spanne: 1,2 - 2,4 m²) (Tabelle 4-59).

In der Studie wurden bezüglich des Tumortyps primär Patienten mit Osteosarkom (44,4 %) behandelt. Weiterhin wiesen je 22,2 % der Patienten eine ALL bzw. NHL und 11,1 % PZNSL auf (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PR001-CLN-017 (Wide-Target-Population)

Merkmals	Safety Population (N = 9)
intravenöse MTX-Dosis (g/m²)	
n	9
Mittelwert (SD)	6,94 (4,20)
Median	5,50
Min; Max	2,00; 12,00
Dauer der intravenösen MTX-Dosis (h)	
n	9
Mittelwert (SD)	9,62 (8,65) ^t
Median	4,08
Min; Max	4,0; 24,0
Baseline (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l)^a	
n	9
Mittelwert (SD)	23,89 (28,65)
Median	7,80
Min; Max	0,05; 80,00
Prä-MTX sCr (mg/dl)	
n	9
Mittelwert (SD)	0,71 (0,20)
Median	0,70
Min; Max	0,40; 1,00

Merkmal	Safety Population (N = 9)
Baseline (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)	
n	9
Mittelwert (SD)	2,09
Median	2,20
Min; Max	1,32; 2,90
Prä-MTX berechnete CrCl^b (ml/min)	
n	9
Mittelwert (SD)	182,32 (58,43)
Median	192,50
Min; Max	60,01; 249,33
Baseline (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^b (ml/min)	
n	9
Mittelwert (SD)	61,13 (22,74)
Median	59,71
Min; Max	24,55; 111,04
a: Mit lokalem Assay erhoben. b: Zur Berechnung der CrCl wurde die Schwartz- und die Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median 5,50 g/m² (Spanne: 2,00 - 12,00 g/m²) und wurde in einem medianen Zeitraum von 4,08 Stunden (Spanne: 4 - 24 Stunden) verabreicht. Die MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase lag im Median bei 7,80 µmol/l (Spanne: 0,05 - 80,0 µmol/l) (Tabelle 4-60).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) lag bei 0,70 mg/ml (Spanne: 0,40 - 1,00 mg/dl). Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) betrug 2,20 mg/dl (Spanne: 1,32 - 2,90 mg/dl). Die mediane CrCl lag bei 192,50 ml/min (Spanne: 60,01 - 249,33 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im Median bei 59,71 ml/min (Spanne: 24,55 - 111,04 ml/min) (Tabelle 4-60).

Zu Rescue-Behandlungen im Rahmen von Vor- und Begleittherapien liegen für die Studie PR001-CLN-017 keine Angaben vor.

Gepoolte Analyse

Die Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurden für das Anwendungsgebiet von Glucarpidase zugeschnitten und die Ergebnisse der Studien gepoolt. Eingeschlossen wurden entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen nur Erwachsene und Kinder (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1). In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die zulassungskonform behandelt wurden: Alle in die Analyse eingegangenen Patienten erhielten eine Einzeldosis Glucarpidase von 50 U/kg Körpergewicht (Spanne: 48 - 52 U/kg).

Die Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 liefern Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase (14-17). Die Studie PR001-CLN-017 lieferte ausschließlich Daten zur Sicherheit von Glucarpidase (18).

Alle Patienten der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017, deren Daten in die gepoolte Analyse einfließen, erhielten in Kombination mit der HD-MTX-Therapie eine Verabreichung von Calciumfolinat, entsprechend der in den jeweiligen Studienprotokollen angegebenen Dosierungen. Außerdem konnten alle Patienten, falls erforderlich, in Übereinstimmung mit den allgemeinen Behandlungsempfehlungen weitere, unterstützende Behandlungen erhalten. Zudem sollte, wenn möglich, bei allen Patienten eine intravenöse Hydratation (wie etwa mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten) fortgesetzt werden, um den Urin-pH-Wert > 7 und eine hohe Urinausscheidung aufrechtzuerhalten (3-7).

Insgesamt gingen aus den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 150 Patienten (Safety-Population) in die Analyse ein. Davon sind 16 Patienten der PR001-CLN-001-Studie, 55 Patienten der PR001-CLN-002-Studie, 20 Patienten der PR001-CLN-003-Studie, 50 Patienten der PR001-CLN-006-Studie und neun Patienten der PR001-CLN-017-Studie zuzuordnen. 149 Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit der 149 Patienten beträgt 21 Tage (Spanne: 1 - 523 Tage) (19).

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Zulassungsrelevante Population

Die Studienpopulation der gepoolten Analyse wurde Post-hoc entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit einer Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) behandelt wurden.

Insgesamt 124 Patienten (Safety-Population) der Einzelstudien entsprechen der Definition der Wide-Target-Population. 123 Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 55 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 112 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Wide-Target-Population (N = 123) beträgt 21,0 Tage (Spanne: 1 - 523 Tage) (19).

Insgesamt 113 Patienten (Safety-Population) der Einzelstudien entsprechen der Definition der Narrow-Target-Population. 112 Patienten wurden nach der Glucarpidase-Gabe nachbeobachtet. 52 Patienten wiesen mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf und 101 Patienten wiesen eine Untersuchung der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population) nach der Verabreichung von Glucarpidase auf (Tabelle 4-46). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Narrow-Target-Population (N = 112) beträgt 21,0 Tage (Spanne: 1 - 523 Tage) (19).

Die Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-61) sowie die Darstellung der Ergebnisse zur gepoolten Analyse erfolgt nachfolgend ausschließlich für die Wide-Target-Population. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Narrow-Target-Population können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
Alter (in Jahren)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	29,9 (22,12)	25,3 (22,37)	25,5 (22,21)
Median	17,0	15,0	15,0
Min; Max	5; 84	0; 84	0; 84
Alter, n (%)			
< 12 Jahre	5 (9,1)	33 (29,5)	34 (27,4)
≥ 12 - < 18 Jahre	23 (41,8)	35 (31,3)	39 (31,5)
≥ 18 - < 65 Jahre	20 (36,4)	32 (28,6)	38 (30,6)
≥ 65 Jahre	7 (12,7)	12 (10,7)	13 (10,5)
Geschlecht, n (%)			
n	41	88	98
männlich	25 (61,0)	59 (67,0)	65 (66,3)
weiblich	16 (39,0)	29 (33,0)	33 (33,7)
unbekannt	14	24	26

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
ethnische Herkunft, n (%)			
n	9	16	25
Weiß oder Kaukasier	7 (77,8)	13 (81,3)	17 (68,0)
Nicht-Kaukasier	2 (22,2)	3 (18,8)	8 (32,0)
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0	2 (8,0)
Asiatisch	0	0	1 (4,0)
Schwarz- oder Afroamerikaner	1 (11,1)	2 (12,5)	3 (12,0)
andere	1 (11,1)	1 (6,3)	2 (8,0)
unbekannt	46	96	99
Körpergröße (cm)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	169,15 (17,17)	155,23 (28,41)	155,99 (27,66)
Median	172,00	162,83	162,83
Min; Max	105,0; 198,1	54,0; 198,1	54,0; 198,1
Gewicht (kg)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	68,83 (22,04)	58,63 (28,28)	60,39 (28,93)
Median	68,00	59,85	61,60
Min; Max	24,8; 121,2	6,0; 121,2	6,0; 122,8
BSA^a (m²)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	1,77 (0,35)	1,55 (0,51)	1,58 (0,51)
Median	1,80	1,67	1,68
Min; Max	0,82; 2,42	0,30; 2,42	0,30; 2,44
Tumor Typ, n (%)			
n	51	107	119
ALL	12 (23,5)	35 (32,7)	37 (31,1)
NHL	11 (21,6)	23 (21,5)	26 (21,8)
PZNSL	6 (11,8)	12 (11,2)	13 (10,9)
Osteosarkom	19 (37,3)	30 (28,0)	35 (29,4)
andere	3 (5,9)	7 (6,5)	8 (6,7)
unbekannt	4	5	5

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
Leberfunktionsstörung^b, n (%)			
n	48	96	98
ja (Bilirubin > 3xULN)	1 (2,1)	6 (6,3)	7 (7,1)
nein	47 (97,9)	90 (93,8)	91 (92,9)
unbekannt	7	16	26
a: Bei fehlender Aufzeichnung wurde die Mosteller-Formel genutzt. b: Die Beeinträchtigung der Leberfunktion basiert auf der letzten Bilirubinbestimmung vor der Glucarpidase-Gabe. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die gepoolte Analyse war in allen Analyse-Populationen bezüglich des Alters in etwa ausgeglichen und das mediane Alter lag zwischen 15 - 17 Jahren. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten betrug 0 - 84 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung partizipierten mit 61,0 % in der zentralen MTX-HPLC-Population und 67,0 % bzw. 66,3 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population überwiegend männliche Patienten. 68,0 - 81,3 % der Patienten waren weiß oder Kaukasier. Die mediane Körpergröße lag zwischen 162,83 - 172 cm mit einem Minimum von 54 cm und einem Maximum von 198,1 cm. Das mediane Körpergewicht war ebenfalls ausgeglichen und lag zwischen 59,85 - 68,00 kg. Insgesamt wurden Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 6 und 122,8 kg eingeschlossen. Der mediane BSA lag zwischen 1,67 - 1,80 m² (Spanne: 0,30 - 2,44 m²) (Tabelle 4-61).

In der gepoolten Analyse wurden bezüglich des Tumortyps 23,5 % in der zentralen MTX-HPLC-Population, 32,7 % in der Renal-Evaluable-Population und 31,1 % in der Safety-Population aufgrund einer ALL behandelt. Weiterhin wiesen 21,5 - 21,8 % bzw. 10,9 - 11,8 % der Patienten ein NHL oder PZNSL auf. Ein Osteosarkom hatten 28,0 - 37,3 % der Patienten und nur eine geringe Anzahl hatte einen anderen oder unbekanntem Tumortyp. 92,9 - 97,9% der Patienten hatten keine Leberfunktionsstörung (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
intravenöse MTX-Dosis^a (g/m²)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	7,38 (4,47)	6,75 (4,29)	6,89 (4,34)
Median	6,72	5,00	5,00
Min; Max	0,43; 20,00	0,43; 20,00	0,43; 20,00
gesamte MTX-Dosis^b (g)			
n	55	112	124
Mittelwert (SD)	12,58 (6,93)	10,42 (7,26)	10,73 (7,23)
Median	13,44	7,50	7,96
Min; Max	0,80; 32,80	0,70; 36,00	0,70; 36,00
Dauer der intravenösen MTX-Dosis (h)			
n	41	89	100
Mittelwert (SD)	13,9 (11,06)	14,0 (10,82)	13,4 (10,66)
Median	5,0	6,0	4,6
Min; Max	2; 37	2; 37	2; 37
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale MTX-HPLC-Population)			
n	50	49	50
Mittelwert (SD)	55,71 (102,99)	53,70 (103,07)	55,71 (102,99)
Median	12,80	12,30	12,80
Min; Max	0,05; 500,44	0,05; 500,44	0,05; 500,44
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) MTX-Konzentration (µmol/l) (zentrale MTX-HPLC-Population), n (%)			
n	50	49	50
< 50	38 (76,0)	38 (77,5)	38 (76,0)
≥ 50	12 (24,0)	11 (22,4)	12 (24,0)
Unbekannt	5	63	74
Prä-MTX^d sCr (mg/dl)			
n	50	106	117
Mittelwert (SD)	0,93 (0,57)	0,71 (0,33)	0,74 (0,44)
Median	0,77	0,70	0,70
Min; Max	0,40; 4,00	0,20; 2,20	0,20; 4,00

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
Prä-MTX^d sCr (mg/dl) CTC-Grad, n (%)			
n	50	106	117
Grad 0	37 (74,0)	87 (82,1)	97 (82,9)
Grad 1	10 (20,0)	15 (14,2)	15 (12,8)
Grad 2	2 (4,0)	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 3	1 (2,0)	0	1 (0,9)
Unbekannt	5	6	7
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) sCr (mg/dl)			
n	55	111	123
Mittelwert (SD)	2,73 (1,37)	2,40 (1,40)	2,39 (1,36)
Median	2,30	2,10	2,10
Min; Max	0,78; 6,90	0,53; 6,90	0,53; 6,90
Baseline^c (Prä-Glucarpidase) sCr CTC-Grad, n (%)			
n	55	111	123
Grad 0	1 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,8)
Grad 1	4 (7,3)	12 (10,8)	13 (10,6)
Grad 2	29 (52,7)	59 (53,2)	68 (55,3)
Grad 3	20 (36,4)	38 (34,2)	40 (32,5)
Grad 4	1 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,8)
Unbekannt	0	1	0
Prä-MTX^d berechnete CrCl^e (ml/min)			
n	50	106	117
Mittelwert (SD)	127,53 (51,48)	141,83 (57,20)	143,43 (58,98)
Median	125,31	131,95	135,97
Min; Max	18,01; 243,86	35,22; 373,58	18,01; 373,58
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) berechnete CrCl^e (ml/min)			
n	55	111	123
Mittelwert (SD)	45,12 (24,33)	48,24 (25,31)	48,85 (25,17)
Median	41,20	43,04	44,57
Min; Max	11,53; 150,35	11,53; 150,35	11,53; 150,35
Baseline^b (Prä-Glucarpidase) berechnete^e CrCl^b (ml/min), n (%)			
n	55	111	123
< 15 ml/min	1 (1,8)	3 (2,7)	3 (2,4)
≥ 15 und < 30 ml/min	17 (30,9)	29 (26,1)	32 (26,0)

Merkmal	zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
≥ 30 und < 60 ml/min	22 (40,0)	45 (40,5)	50 (40,7)
≥ 60 ml/min	15 (27,3)	34 (30,6)	38 (30,9)
Unbekannt	0	1	1

a: Intravenöse MTX-Dosis = Summe aus der Anfangs- und der Infusionsdosis.
b: Ein Patient hatte eine MTX-Dosis von 0,0025 g, die in dieser Tabelle auf 0,00 gerundet ist.
c: Der Baselinewert ist definiert als die letzte, nicht fehlende Bewertung vor der ersten Glucarpidase-Dosis.
d: Letzter nicht fehlender Wert vor Verabreichung von MTX.
e: Die Schwartz-Formel wurde bei Kindern bis (einschließlich) zwölf Jahren und die Cockcroft-Gault-Formel bei Patienten, die älter als zwölf Jahre sind, zur Berechnung der CrCl angewendet.
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die intravenöse MTX-Dosis betrug im Median in der zentralen MTX-HPLC-Population 6,72 g/m² (Spanne: 0,43- 20,00 g/m²), sowie 5,00 g/m² (Spanne: 0,43 - 20,00 g/m²) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population und wurde in einem medianen Zeitraum von 4,6 - 6,0 Stunden (Spanne: 2 - 37 Stunden) verabreicht. Die MTX-Konzentration zu Baseline vor der Applikation von Glucarpidase war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen und lag im Median bei 12,30- 12,80 µmol/l (Spanne: 0,05 - 500,44 µmol/l) (Tabelle 4-62).

Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der MTX-Infusion (Prä-MTX sCr) war ebenfalls ausgeglichen. Sie lag bei 0,77 mg/ml (Spanne: 0,40 - 4,00 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population, sowie 0,70 mg/ml (Spanne: 0,20 - 4,00 mg/dl) in der Renal-Evaluable-Population bzw. Safety-Population. Über 90 % der Patienten aller Analyse-Populationen wiesen einen entsprechenden CTC-Grad 0 oder CTC-Grad 1 auf. Die mediane sCr-Konzentration vor Beginn der Applikation von Glucarpidase (Prä-Glucarpidase sCr) war mit 2,30 mg/dl (Spanne: 0,78 - 6,90 mg/dl) in der zentralen MTX-HPLC-Population am höchsten und mit je 2,10 mg/dl (Spanne: 0,53 - 6,90 mg/dl) zwischen der Renal-Evaluable-Population und Safety-Population ausgeglichen. Der CTC-Grad zu diesem Zeitpunkt war bei 52,7 - 55,3 % der Patienten Grad 2 und bei ca. einem Drittel aller Patienten bei Grad 3 oder höher (Tabelle 4-62).

Auch die mediane CrCl war vor Beginn der MTX-Infusion zwischen den Analyse-Populationen vergleichbar und lag zwischen 125,31 - 135,97 ml/min (Spanne: 18,01 - 373,58 ml/min). Vor Verabreichung von Glucarpidase lag die CrCl im medianen Bereich zwischen 41,20 - 44,57 ml/min (Spanne: 11,53 - 150,35 ml/min) und war zwischen den Analyse-Populationen ausgeglichen (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulation (Vor- und Begleittherapien) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Analyse (Wide-Target-Population)

Merkmal	Zentrale MTX-HPLC-Population (N = 55)	Renal-Evaluable-Population (N = 112)	Safety-Population (N = 124)
Jegliche Rescue-Behandlung			
n ^a	55	112	115
Hämodialyse	10 (18,2)	14 (12,5)	15 (13,0)
Hämofiltration	1 (1,8)	3 (2,7)	3 (2,6)
Hämoperfusion	3 (5,5)	3 (2,7)	3 (2,6)
Medikation	0	2 (1,8)	2 (1,7)
Andere	1 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,9)
a: Es wurden die zugeschnittenen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 in die gepoolte Analyse einbezogen. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Als Rescue-Behandlung erhielten je 17,9 - 25,5 % der Patienten mechanische Verfahren, d. h. Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämoperfusion. 1,8 % bzw. 1,7 % in der Renal-Evaluable-Population bzw. in der Safety-Population erhielten eine Medikation als Rescue-Therapie und jeweils ein Patient in der jeweiligen Analyse-Population erhielt eine andere Rescue-Behandlung (Tabelle 4-63).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
PR001-CLN-001	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
PR001-CLN-002	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
PR001-CLN-003	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
PR001-CLN-006	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
PR001-CLN-017	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
a: Nicht zutreffend, da es sich bei den Studien um einarmige bzw. zweiarmige (Studie PR001-CLN-017), nicht randomisierte Studien handelt. b: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien und bei Studie PR001-CLN-017 um eine zweiarmige, unverblindete Studie, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Patienten und der behandelten Personen gemacht werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität				Sicherheit UE ^a
		CIR	Veränderung der MTX- Plasma- konzentration	Patienten mit Rebound	Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte	
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001- CLN-001	•	•	•	•	•	•
PR001- CLN-002	•	•	•	•	•	•
PR001- CLN-003	•	•	•	-	•	•
PR001- CLN-006	•	•	•	•	•	•
PR001- CLN-017	-	-	-	-	-	•
<p>•: Endpunkt in Studie erhoben. a: UE beinhaltet jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Tod führen, UE von besonderem Interesse, UE von besonderem Interesse nach Schweregrad, SUE von besonderem Interesse. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Aufgrund der geringen Patientenzahl in den Einzelstudien erfolgt die Ergebnisbeschreibung ausschließlich für die gepoolte Analyse (Wide-Target-Population). Im Dossier wird für die gepoolte Analyse ausschließlich die Wide-Target-Population dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population können dem Anhang 4-G entnommen werden.

4.3.2.3.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
PR001-CLN-001 PR001-CLN-002 PR001-CLN-003 PR001-CLN-006 PR001-CLN-017	<p>Das Gesamtüberleben wurde in den Zulassungsstudien nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben. Gemäß des jeweiligen Studienprotokolls wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse die Anzahl jeglicher Todesfälle dokumentiert, die innerhalb der im Protokoll festgelegten Beobachtungsphase auftraten (3-7).</p> <p>Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 waren die in den CRFs gemachten Angaben zu Todesfällen teilweise unvollständig. Aus diesem Grund wurde für jeden Patienten eine post-hoc Überprüfung sämtlicher Patientenakten auf Hinweise eines Todesfalls durch den Prüfarzt durchgeführt (45). Im Dossier werden die überprüften Daten präsentiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Es wurden alle Todesfälle unabhängig vom Nachweis eines Follow-Ups dokumentiert. Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien erfolgte die Bestimmung des Gesamtüberlebens in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudien sowie die gepoolte Analyse für die Wide-Target-Population (Safety-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an verstorbenen Patienten. Weiterhin wird (wenn verfügbar) der Anteil an Patienten berichtet, deren Todesfall ≤ 30 Tage bzw. > 30 Tage nach der Behandlung mit Glucarpidase aufgetreten ist, sowie der Anteil an Patienten, bei denen der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-017	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um eine einarmige bzw. zweiarmlige (PR001-CLN-017) nicht randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien und bei der Studie PR001-CLN-017 um eine zweiarmlige, unverblindete Studie. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Das Gesamtüberleben wird in den Studien unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelten Person erhoben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

	PR001- CLN-001 N=8	PR001- CLN-002 N=47	PR001- CLN-003 N=16	PR001- CLN-006 N=44	PR001- CLN-017 N=9	Gepoolte Analyse N=124
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
alle Todesfälle, n (%)	3 (37,5)	7 (14,9)	2 (12,5)	6 (13,6)	1 (11,1)	19 (15,3)
Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase- Behandlung, n (%)	1 (12,5)	6 (12,8)	2 (12,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	11 (8,9)
Todesfälle > 30 Tage nach der Glucarpidase- Behandlung, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,1)	1 (11,1)	5 (4,0)
unbekannter Todeszeitpunkt, n (%)	2 (25,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Wide-Target-Population (Safety-Population) verstarben in der gesamten Nachverfolgungszeit 19 von 124 Patienten (15,3 %). 14 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung von Glucarpidase oder verstarben zu einem unbekanntem Zeitpunkt (8,9 % bzw. 2,4 %). Fünf Patienten verstarben nachdem mehr als 30 Tage nach der Verabreichung von Glucarpidase vergangen waren (4,0 %) (Tabelle 4-68). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen die Ergebnisse der Wide-Target-Population (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
PR001-CLN-001 PR001-CLN-002 PR001-CLN-003 PR001-CLN-006	<p>Als klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration wurde in den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 retrospektiv, nach Rücksprache mit der FDA, der MTX-Konzentrationswert von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ definiert. Sie gilt als dann erreicht, wenn bei einem Patienten in allen nach der Verabreichung von Glucarpidase entnommenen Plasma- oder Serumproben die MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist (14-17) Bei einer MTX-Konzentration von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird das Risiko eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, als gering eingeschätzt (14-17).</p> <p>Bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunoassays kommt es bis zu 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase zu einer Interferenz zwischen MTX und dem Metabolit DAMPA und damit zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration. Daher erfolgte in den Zulassungsstudien die Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC-Methodik in einem Zentrallabor (14-17). Für die klinischen Behandlungsanforderungen wurden parallel MTX-Konzentrationen mittels lokaler Immunoassays bestimmt (14-17).</p> <p>Die Blutproben wurden sofort auf Eis gekühlt und das Plasma oder das Serum (Studie PR001-CLN-001) so schnell wie möglich gewonnen. Das Plasma bzw. das Serum wurde anschließend entweder mit einer einnormalen Salzsäure behandelt oder fünf Minuten lang auf 80°C erhitzt, um Glucarpidase zu inaktivieren und die weitere Spaltung von MTX und Calciumfolinat zu verhindern. Bis zur HPLC-Analyse in einem Zentrallabor wurde das Plasma bzw. das Serum bei -20°C bis -70°C gelagert. Für Behandlungsentscheidungen wurde zur Bestimmung der MTX-Konzentration auf die Verwendung lokaler Immunoassays zurückgegriffen (14-17).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Blutproben zur Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC-Methodik wurden aus einer frischen Venenpunktion unmittelbar vor der ersten Dosis Glucarpidase (0 Minuten), nach 15 Minuten, nach 30 Minuten, nach einer Stunde, nach zwei Stunden, nach vier Stunden, und alle 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase entnommen, bis die MTX-Konzentrationen 0,05 - 0,1 $\mu\text{mol/l}$ betragen (14-17). Diese Werte liegen deutlich unterhalb der Grenzwelle zum Erreichen einer CIR (anhaltende MTX-Konzentration Post-Glucarpidase von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$), da erst retrospektiv eine MTX-Konzentration von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ als Grenzwert einer CIR definiert wurde (14, 15, 17). In der Studie PR001-CLN-003 wurde abweichend zu den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 die Blutproben zur Bestimmung der MTX-Konzentration mittels HPLC nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase entnommen (16).</p> <p>Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erfolgte die Bestimmung der CIR (d. h. das Erreichen einer dauerhaften MTX Plasma /Serumkonzentrationen von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ Post-Glucarpidase, gemessen mittels HPLC) in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien. In der Studie PR001-CLN-003 war eine Blutprobenentnahme a priori nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung geplant.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Im Rahmen der statistischen Nachberechnungen für die zulassungskonforme Population der gepoolten Analyse wurde überprüft, ob auch Werte für Blutproben vorlagen, die später als zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung erhoben wurden. Lagen diese Werte vor, wurden sie post hoc ebenfalls in für die Studie PR001-CLN-003 sowie für die gepoolte Analyse aller Studien berücksichtigt und im Dossier dargestellt.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten mit einer CIR der MTX-Konzentration (n), der Anteil n/N in Prozent sowie der zugehörige 95 %-KI basierend auf der Newcombe und Altman Methode. Weiterhin wird die Zeit (Stunden) bis zur ersten Glucarpidase-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ als Mittelwert mit SD und Median mit Spanne angegeben. Die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird berechnet von dem Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration, die $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die CIR der MTX-Konzentration wurde in den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 anhand der HPLC-Methode ausgewertet. Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX und MTX-Metabolite oder mit endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Klinisch Relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)

Population	Patienten mit CIR der MTX-Konzentration			Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ (Stunden) ^b		
	N	n (%)	95 %-KI ^a	n	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-001, zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	5	3 (60,0)	[23,0; 88,3]	5	50,65 (57,85)	33,00 (0,3; 132,0)
PR001-CLN-002, zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	26	15 (57,7)	[38,9; 74,5]	23	36,60 (64,45)	0,25 (0,2; 192,0)
PR001-CLN-003, zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	8	5 (62,5)	[30,5; 86,3]	7	1,67 (3,68)	0,25 (0,2; 10,0)
PR001-CLN-006, zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	16	10 (62,5)	[38,6; 81,5]	16	32,39 (58,14)	0,66 (0,3; 164,9)
Gepoolte Analyse, zentrale MTX-HPLC-Population						
Wide-Target-Population	55	33 (60,0)	[46,8; 71,9]	51	31,86 (57,31)	0,25 (0,2; 192,0)

a: Konfidenzintervall nach der Newcombe und Altman Methode
b: Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird berechnet von dem Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration, die $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.
Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) gilt als dann erreicht, wenn bei einem Patienten die Plasma- oder Serum-MTX-Konzentration in allen nach der Verabreichung von Glucarpidase entnommenen Proben $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist (14-17).

33 von 55 Patienten (60,0 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) erreichten eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Die mediane Zeit bis zur ersten MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ nach der Verabreichung von Glucarpidase betrug 15 Minuten bzw. 0,25 Stunden (Spanne: 0,2 - 192,0 Stunden) (Tabelle 4-71). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.2.1 Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
PR001-CLN-001 PR001-CLN-002 PR001-CLN-003 PR001-CLN-006	<p>In den Zulassungsstudien wurde die MTX-Konzentration entweder im Plasma oder im Serum (Studie PR001-CLN-001) bei den Patienten zu mehreren Zeitpunkten mittels der HPLC-Methode gemessen und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zur Baseline ermittelt (14-17). Die Probenweiterverarbeitung wurde wie bereits unter dem Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ beschrieben, durchgeführt. Baseline ist laut Studienprotokoll als der Wert definiert, der als letztes vor der Verabreichung von Glucarpidase erhoben wurde, sofern nicht anders angegeben. MTX-Konzentrationen, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurden mit einem Wert von 0,05 µmol/l imputiert. Bei fehlenden MTX-Konzentrationen wurde kein Wert imputiert (9-12).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die prozentuale Veränderung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) wurde nach 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, einem Tag, zwei Tagen, drei Tagen, vier Tagen, fünf Tagen, sechs Tagen, sieben Tagen und acht Tagen nach Verabreichung von Glucarpidase bestimmt (14, 15, 17). Abweichend dazu wurde in der Studie PR001-CLN-003 eine Bestimmung der MTX-Konzentration nur bis 120 Minuten nach Verabreichung von Glucarpidase durchgeführt (16).</p> <p>In der gepoolten Analyse wurde die Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zur Baseline analog zu den einzelnen Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 berechnet. In der Studie PR001-CLN-003 war eine Blutprobenentnahme a priori nur bis zu zwei Stunden nach Verabreichung geplant. Im Rahmen der statistischen Nachberechnungen für die zulassungskonforme Population der gepoolten Analyse wurde überprüft, ob auch Werte für Blutproben vorlagen, die später als zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung erhoben wurden. Lagen diese Werte vor, wurden sie post hoc ebenfalls in für die Studie PR001-CLN-003 sowie für die gepoolte Analyse aller Studien berücksichtigt und im Dossier dargestellt.</p> <p>Die Zielzeitpunkte mit den entsprechenden, tolerierten Entnahmezeitfenstern sind in Tabelle 4-9 aufgeführt. Wurden mehrere MTX-Werte innerhalb desselben Zeitfensters erfasst, wurde derjenige MTX-Wert verwendet, dessen tatsächlicher Erhebungszeitpunkt dem Zielzeitpunkt am nächsten liegt. Liegt ein tatsächlicher Erhebungszeitpunkt im Zeitfenster auf der Grenze zu zwei Zielzeitpunkten wird er dem früheren Zielzeitpunkt zugeordnet. Wenn für dasselbe Datum und dieselbe Uhrzeit mehrere Bestimmungen des MTX-Werts durchgeführt wurden, so wurde aus den einzelnen Bestimmungen der Mittelwert gebildet und dieser als repräsentativer Wert verwendet (9-12).</p> <p>Fehlte die Entnahmezeit, aber das Entnahmedatum war bekannt und dieses lag eindeutig nach dem Zeitpunkt der Verabreichung von Glucarpidase, dann wurde das Datum der Entnahme den Stundenwerten zugeordnet, die an diesem Tag den Zielzeitpunkten entsprachen (Ausgangszeitpunkt war das Datum der Glucarpidase-Verabreichung). Wenn die Entnahmezeit fehlte und das Entnahmedatum war übereinstimmend mit dem Datum der Glucarpidase-Verabreichung, wurde dieser Datensatz als fehlend behandelt (9-12).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N) sowie die MTX-Konzentration in µmol/l (Mittelwert mit SD und Median mit Spanne) zu Baseline, zu Post-Baseline sowie die Veränderung zu Baseline in % (Mittelwert mit SD und Median mit Spanne). Die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline wird errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX und MTX-Metabolite sowie endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

PR001-CLN-001

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-001

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-001						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) (N = 5)						
Baseline^e						
5	10,7 (17,09)	2,79 (0,50; 40,94)	-	-	-	-
15 min						
4	12,8 (18,94)	4,95 (0,50; 40,94)	0,1 (0,11)	0,05 (0,01; 0,25)	-98,8 (0,65)	-98,93 (-99,38; -98,00)
30 min						
2	24,0 (23,92)	24,03 (7,11; 40,94)	0,1 (0,13)	0,14 (0,05; 0,23)	-99,4 (0,09)	-99,36 (-99,43; -99,30)
60 min						
4	12,8 (18,94)	4,95 (0,50; 40,94)	0,1 (0,08)	0,05 (0,05; 0,21)	-96,7 (4,53)	-98,75 (-99,48; -90,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
120 min						
2	21,9 (26,98)	21,87 (2,79; 40,94)	0,1 (0,11)	0,12 (0,04; 0,20)	-99,0 (0,67)	-99,04 (-99,51; -98,57)
4 Stunden						
3	3,5 (3,36)	2,79 (0,50; 7,11)	0,1 (0,11)	0,06 (0,05; 0,24)	-83,0 (26,90)	-97,85 (-99,30; -52,00)
1 Tag						
4	13,2 (18,60)	4,95 (2,11; 40,94)	0,1 (0,15)	0,04 (0,03; 0,34)	-98,1 (2,00)	-98,51 (-99,92 -95,27)
2 Tage						
3	16,9 (20,89)	7,11 (2,79; 40,94)	0,5 (0,53)	0,34 (0,12; 1,13)	-93,0 (7,89)	-95,70 (-99,17; -84,11)
3 Tage						
4	13,2 (18,60)	4,95 (2,11; 40,94)	0,6 (0,48)	0,55 (0,18; 1,15)	-91,3 (5,77)	-91,79 (-97,87; -83,83)
4 Tage						
4	13,2 (18,60)	4,95 (2,11; 40,94)	0,6 (0,47)	0,58 (0,16; 1,08)	-91,8 (4,79)	-91,45 (-97,36; -87,14)
5 Tage						
3	16,7 (21,12)	7,11 (2,11; 40,94)	0,7 (0,45)	0,88 (0,14; 0,95)	-92,9 (5,02)	-93,36 (-97,69; -87,68)
6 Tage						
2	3,8 (4,67)	3,81 (0,50; 7,11)	0,5 (0,37)	0,46 (0,20; 0,72)	-74,9 (21,13)	-74,94 (-89,89; -60,00)
7 Tage						
2	24,0 (23,92)	24,03 (7,11; 40,94)	0,8 (0,03)	0,83 (0,81; 0,85)	-93,1 (7,03)	-93,06 (-98,03; -88,09)
8 Tage						
3	16,2 (21,69)	7,11 (0,50; 40,94)	0,4 (0,23)	0,48 (0,16; 0,62)	-86,0 (16,08)	-91,29 (-98,84; -68,00)
erste Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase						
5	10,7 (17,09)	2,79 (0,50; 40,94)	0,1 (0,10)	0,04 (0,01; 0,25)	-98,7 (0,65)	-98,57 (-99,38; -98,00)
höchste Konzentration (Peak) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
5	10,7 (17,09)	2,79 (0,50; 40,94)	0,6 (0,48)	0,24 (0,22; 1,15)	-82,8 (17,91)	-88,63 (-97,36; -52,00)

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
niedrigste Konzentration (Nadir) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
5	10,7 (17,09)	2,79 (0,50; 40,94)	0,0 (0,02)	0,03 (0,01; 0,05)	-98,9 (0,82)	-98,92 (-99,95; -98,00)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
5	10,7 (17,09)	2,79 (0,50; 40,94)	0,2 (0,03)	0,16 (0,12; 0,20)	-92,1 (9,36)	-94,27 (-99,52; -76,00)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$</p> <p>d: Arithmetische Mittelwerte</p> <p>e: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-002

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-002

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-002						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) (N = 26)						
Baseline^e						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	-	-	-	-
15 min						
24	64,5 (95,49)	19,97 (1,30; 342,20)	1,0 (1,91)	0,18 (0,05; 9,20)	-98,5 (0,95)	-98,82 (-99,60; -96,15)
30 min						
22	69,3 (98,51)	25,95 (1,30; 342,20)	1,1 (2,22)	0,29 (0,05; 10,20)	-98,4 (0,95)	-98,76 (-99,49; -96,15)
60 min						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	1,0 (1,85)	0,20 (0,05; 8,80)	-98,5 (0,92)	-98,81 (-99,60; -96,15)
120 min						
23	53,3 (76,28)	21,54 (1,30; 270,00)	0,6 (0,95)	0,19 (0,05; 3,90)	-98,6 (0,87)	-98,83 (-99,52; -96,15)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
4 Stunden						
1	89,1 (-)	89,10 (89,10; 89,10)	0,5 (-)	0,50 (0,50; 0,50)	-99,4 (-)	-99,44 (-99,44; -99,44)
1 Tag						
17	41,4 (64,89)	13,30 (1,30; 270,00)	0,5 (0,72)	0,20 (0,00; 2,36)	-98,3 (1,31)	-98,86 (-100,00; -96,10)
2 Tage						
13	52,5 (91,40)	12,30 (2,25; 342,20)	1,5 (2,42)	0,48 (0,04; 8,36)	-96,6 (2,80)	-96,92 (-99,81; -90,62)
3 Tage						
9	53,0 (84,17)	12,30 (1,30; 262,60)	1,3 (1,82)	0,56 (0,10; 5,80)	-91,0 (12,31)	-97,19 (-99,22; -69,23)
4 Tage						
7	24,4 (29,48)	11,80 (2,25; 89,10)	0,9 (0,77)	0,43 (0,20; 1,98)	-93,8 (5,27)	-95,83 (-98,27; -84,00)
5 Tage						
9	59,0 (82,04)	24,80 (2,25; 262,60)	1,4 (1,17)	1,16 (0,20; 3,50)	-95,2 (3,93)	-96,99 (-99,31; -88,31)
6 Tage						
8	106,9 (126,00)	61,15 (2,25; 342,20)	1,1 (1,10)	0,75 (0,05; 3,40)	-96,0 (4,97)	-98,18 (-99,90; -86,29)
7 Tage						
4	46,3 (40,57)	42,35 (11,55; 89,10)	0,6 (0,42)	0,58 (0,10; 1,10)	-98,2 (1,55)	-98,81 (-99,25; -95,93)
8 Tage						
5	155,1 (140,66)	89,10 (8,60; 342,20)	0,4 (0,17)	0,50 (0,18; 0,60)	-99,3 (0,80)	-99,44 (-99,89; -97,91)
erste Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	0,9 (1,88)	0,19 (0,05; 9,20)	-98,5 (0,94)	-98,81 (-99,60; -96,15)
höchste Konzentration (Peak) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	2,2 (2,88)	0,68 (0,05; 10,20)	-93,5 (8,19)	-96,84 (-99,13; -69,23)
niedrigste Konzentration (Nadir) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	0,2 (0,35)	0,10 (0,00; 1,60)	-99,0 (0,98)	-99,22 (-100,00; -96,15)

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
25	63,2 (93,68)	21,54 (1,30; 342,20)	0,5 (0,71)	0,30 (0,05; 3,40)	-96,6 (6,46)	-98,93 (-99,99; -69,23)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$</p> <p>d: Arithmetische Mittelwerte</p> <p>e: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-003

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-003

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-003						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) (N = 8)						
Baseline^e						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	-	-	-	-
15 min						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	2,1 (4,39)	0,17 (0,04; 10,99)	-94,2 (5,41)	-96,57 (-98,73; -85,91)
30 min						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	0,9 (1,78)	0,11 (0,04; 4,51)	-95,8 (4,13)	-97,65 (-98,73; -88,20)
60 min						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	1,0 (1,90)	0,15 (0,04; 4,84)	-95,0 (5,01)	-97,54 (-98,80; -87,50)
120 min						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	0,8 (1,50)	0,15 (0,05; 3,85)	-94,7 (4,83)	-96,33 (-98,80; -87,72)
4 Stunden						
1	6,6 (-)	6,57 (6,57; 6,57)	1,0 (-)	1,01 (1,01; 1,01)	-84,6 (-)	-84,65 (-84,65; -84,65)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
1 Tag						
1	6,6 (-)	6,57 (6,57; 6,57)	0,7 (-)	0,72 (0,72; 0,72)	-89,1 (-)	-89,10 (-89,10; -89,10)
erste Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	2,1 (4,39)	0,17 (0,04; 10,99)	-94,2 (5,41)	-96,57 (-98,73; -85,91)
höchste Konzentration (Peak) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	2,1 (4,38)	0,17 (0,05; 10,99)	-93,5 (5,80)	-95,22 (-98,73; -84,24)
niedrigste Konzentration (Nadir) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	0,8 (1,51)	0,10 (0,04; 3,85)	-96,0 (3,87)	-97,75 (-98,80; -89,10)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
6	55,7 (127,16)	4,27 (1,30; 315,21)	0,8 (1,50)	0,15 (0,05; 3,85)	-95,0 (4,45)	-96,33 (-98,80; -89,10)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$</p> <p>d: Arithmetische Mittelwerte</p> <p>e: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-006

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), Studie PR001-CLN-006

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-006						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) (N = 16)						
Baseline^e						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	-	-	-	-
15 min						
13	62,9 (132,86)	36,35 (0,05; 500,44)	0,7 (1,15)	0,19 (0,05; 3,47)	434,7 (1924,56)	-99,21 (-99,84; 6840,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
60 min						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	0,4 (0,84)	0,06 (0,05; 3,25)	-85,2 (36,10)	-99,37 (-99,84; 0,00)
120 min						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	0,4 (1,20)	0,06 (0,05; 4,62)	-85,2 (36,09)	-99,28 (-99,86; 0,00)
1 Tag						
12	67,4 (137,70)	37,09 (0,05; 500,44)	0,2 (0,47)	0,05 (0,05; 1,69)	-91,3 (28,76)	-99,71 (-99,91; 0,00)
2 Tage						
12	67,4 (137,70)	37,09 (0,05; 500,44)	0,4 (0,54)	0,13 (0,05; 1,61)	-90,9 (28,64)	-99,34 (-99,88; 0,00)
3 Tage						
12	67,4 (137,70)	37,09 (0,05; 500,44)	0,7 (0,85)	0,35 (0,05; 2,54)	-54,5 (151,32)	-98,85 (-99,58; 426,00)
4 Tage						
11	73,0 (143,00)	37,83 (0,05; 500,44)	0,7 (0,70)	0,53 (0,05; 2,22)	-32,4 (218,38)	-98,00 (-99,77; 626,00)
5 Tage						
10	76,1 (150,33)	37,09 (0,05; 500,44)	0,5 (0,61)	0,26 (0,12; 2,12)	-38,2 (191,23)	-99,00 (-99,66; 506,00)
6 Tage						
10	78,2 (149,65)	39,75 (0,05; 500,44)	0,4 (0,40)	0,32 (0,11; 1,48)	-63,2 (112,87)	-99,02 (-99,70; 258,00)
7 Tage						
11	73,0 (143,00)	37,83 (0,05; 500,44)	0,2 (0,23)	0,14 (0,05; 0,87)	-75,0 (80,59)	-99,61 (-99,88; 168,00)
8 Tage						
10	76,7 (150,18)	39,75 (0,05; 500,44)	0,2 (0,09)	0,14 (0,05; 0,36)	-72,0 (86,42)	-99,59 (-99,93; 174,00)
erste Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	0,7 (1,12)	0,16 (0,05; 3,47)	403,6 (1852,71)	-99,21 (-99,84; 6840,00)
höchste Konzentration (Peak) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	1,2 (1,44)	0,47 (0,05; 4,62)	404,7 (1852,39)	-97,49 (-99,39; 6840,00)

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
niedrigste Konzentration (Nadir) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	0,1 (0,08)	0,05 (0,05; 0,36)	-85,4 (36,18)	-99,71 (-99,93; 0,00)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
14	58,4 (128,75)	28,91 (0,05; 500,44)	0,1 (0,09)	0,13 (0,05; 0,36)	-72,7 (75,78)	-99,56 (-99,93; 174,00)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$</p> <p>d: Arithmetische Mittelwerte</p> <p>e: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Gepoolte Analyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population), gepoolte Analyse

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
Gepoolte Analyse						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) (N =55)						
Baseline^e						
50	55,7 (102,99)	12,80 (0,05; 500,44)	-	-	-	-
15 min						
47	58,5 (105,60)	13,30 (0,05; 500,44)	1,0 (2,12)	0,17 (0,01; 10,99)	49,5 (1012,03)	-98,84 (-99,84; 6840,00)
30 min						
30	63,5 (99,90)	12,80 (1,30; 342,20)	1,0 (2,04)	0,22 (0,04; 10,20)	-97,9 (2,19)	-98,67 (-99,49; -88,20)
60 min						
49	56,8 (103,77)	13,30 (0,05; 500,44)	0,7 (1,55)	0,11 (0,04; 8,80)	-94,1 (19,78)	-98,84 (-99,84; 0,00)
120 min						
45	53,8 (98,56)	18,40 (0,05; 500,44)	0,6 (1,08)	0,17 (0,04; 4,62)	-93,9 (20,61)	-98,84 (-99,86; 0,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
4 Stunden						
5	21,2 (38,05)	6,57 (0,50; 89,10)	0,4 (0,40)	0,24 (0,05; 1,01)	-86,6 (20,33)	-97,85 (-99,44; -52,00)
1 Tag						
34	46,3 (93,53)	15,85 (0,05; 500,44)	0,4 (0,60)	0,05 (0,00; 2,36)	-95,5 (17,01)	-99,07 (-100,00; 0,00)
2 Tage						
28	55,1 (108,18)	21,51 (0,05; 500,44)	0,9 (1,74)	0,25 (0,04; 8,36)	-93,8 (18,70)	-98,72 (-99,88; 0,00)
3 Tage						
25	53,6 (107,06)	21,48 (0,05; 500,44)	0,9 (1,24)	0,50 (0,05; 5,80)	-73,5 (104,39)	-97,39 (-99,58; 426,00)
4 Tage						
22	46,7 (103,80)	21,51 (0,05; 500,44)	0,8 (0,67)	0,48 (0,05; 2,22)	-62,8 (153,90)	-97,24 (-99,77; 626,00)
5 Tage						
22	61,0 (112,62)	30,58 (0,05; 500,44)	0,9 (0,94)	0,54 (0,12; 3,50)	-69,0 (128,48)	-97,94 (-99,66; 506,00)
6 Tage						
20	82,2 (131,80)	39,75 (0,05; 500,44)	0,7 (0,81)	0,39 (0,05; 3,40)	-77,5 (79,49)	-98,89 (-99,90; 258,00)
7 Tage						
17	61,0 (115,96)	37,83 (0,05; 500,44)	0,4 (0,34)	0,22 (0,05; 1,10)	-82,6 (64,63)	-99,25 (-99,88; 168,00)
8 Tage						
18	88,4 (137,70)	41,30 (0,05; 500,44)	0,3 (0,19)	0,19 (0,05; 0,62)	-81,9 (64,30)	-99,49 (-99,93; 174,00)
erste Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase						
50	55,7 (102,99)	12,80 (0,05; 500,44)	0,9 (2,07)	0,17 (0,01; 10,99)	42,6 (981,02)	-98,79 (-99,84; 6840,00)
höchste Konzentration (Peak) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
50	55,7 (102,99)	12,80 (0,05; 500,44)	1,7 (2,63)	0,52 (0,05; 10,99)	47,1 (980,40)	-96,68 (-99,39; 6840,00)
niedrigste Konzentration (Nadir) nach der ersten Dosis Glucarpidase						
50	55,7 (102,99)	12,80 (0,05; 500,44)	0,2 (0,59)	0,05 (0,00; 3,85)	-94,8 (19,64)	-99,22 (-100,00; 0,00)

N ^a	Baseline ^b (µmol/l)		Post-Baseline (µmol/l)		prozentuale Veränderung zu Baseline ^c (%)	
	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert ^d (SD)	Median (Spanne)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
50	55,7 (102,99)	12,80 (0,05; 500,44)	0,4 (0,73)	0,18 (0,05; 3,85)	-89,3 (40,79)	-98,85 (-99,99; 174,00)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100$</p> <p>d: Arithmetische Mittelwerte</p> <p>e: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die mediane MTX-Konzentration zu Baseline für die Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) betrug 12,80 µmol/l. Innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung von Glucarpidase fiel der mediane Wert auf 0,17 µmol/l (Spanne: 0,01 - 10,99 µmol/l) und blieb bis zur letzten Messung an Tag 8 unter 1,0 µmol/l. Damit ergibt sich eine mediane prozentuale Veränderung der ersten Konzentrationsmessung gegenüber Baseline von mehr als -98 %. Bis zur letzten Messung an Tag 8 blieb die Reduktion der MTX-Konzentration konstant bei mindestens 97 % bestehen (Tabelle 4-78). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

4.3.2.3.2.1 Rebound der MTX-Konzentration

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Rebound der MTX-Konzentration“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
PR001-CLN-001 PR001-CLN-002 PR001-CLN-006	<p>Über die MTX-Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methodik wurde in den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 die Anzahl an Patienten ermittelt, die die Kriterien eines Rebounds (absoluter Anstieg) erfüllten. Laut den jeweiligen Studienunterlagen der Zulassungsstudien lag ein Rebound dann vor, wenn bei einem Patienten nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ein erneuter Anstieg zu verzeichnen war. Dabei mussten folgende Kriterien erfüllt sein (9, 10, 12).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die MTX-Konzentration zu einem nominalen Zeitpunkt (tn) Post-Glucarpidase musste mindestens um das > 2-fache größer sein, als die minimale MTX-Konzentration die Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt tn gemessen wurde. • Der Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt tn muss, ausgehend vom Minimalwert vor tn, > 1 µmol/l sein. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Ermittlung des Rebounds erfolgte anhand der MTX-Konzentrationsmessungen Post-Glucarpidase, die 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, einen Tag, zwei Tage, drei Tage, vier Tage, fünf Tage, sechs Tage, sieben Tage, acht Tage, 15 Tage und 22 Tage nach Verabreichung von Glucarpidase durchgeführt wurden (15, 17).</p> <p>In der gepoolten Analyse erfolgte die Definition und die Bestimmung des Rebounds der MTX-Konzentration analog zu den Einzelstudien. In der PR001-CLN-003-Studie wurde ein Rebound der MTX-Konzentration nicht analysiert, da in dieser Studie die MTX-Konzentrationen nur zwei Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung gemessen wurde (16).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u> Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden im Dossier für die zentrale MTX-HPLC-Population (Wide-Target-Population) dargestellt. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten (n) mit einem absoluten Anstieg der MTX-Konzentration im Vergleich zu dem niedrigsten Wert (Nadir) von > 1 - ≤ 2 µmol/l, > 2 - ≤ 5 µmol/l, > 5 - ≤ 10 µmol/l, > 10 µmol/l und der Anteil n/N in Prozent. Der absolute Anstieg der MTX-Konzentration im Vergleich zum niedrigsten Wert (Nadir) als Mittelwert mit SD und Median mit Spanne dargestellt. Weiterhin wird die Zeit in Stunden (Mittelwert mit SD und Median mit Spanne) von der Verabreichung von Glucarpidase bis zum Eintreten eines Rebounds der MTX-Konzentration dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die HPLC-Methode zur Bestimmung der MTX-Konzentrationen ist eine selektive, hoch präzise sowie wissenschaftlich anerkannte und vielfach eingesetzte Methodik zur Bestimmung von MTX-Konzentrationen während einer HD-MTX-Therapie (47, 48). Mögliche Interferenzen zwischen MTX, und MTX-Metabolite sowie endogenen Substanzen werden bei dieser Methodik durch eine geeignete Probenvorbehandlung und chromatographische Trennung ausgeschlossen (48, 49). Die Messungen der MTX-Konzentration erfolgten, unabhängig vom Probennehmer, durch qualifiziertes Personal in einem zertifizierten Zentrallabor. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rebound der MTX-Konzentration

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)

n ^a (%)	Absoluter Anstieg (µmol/l) ^b der MTX-Konzentration im Vergleich zu dem niedrigsten (Nadir)-Wert					Zeit ^c bis zum Rebound ^d der MTX- Konzentration (Stunden)		
	> 1 - ≤ 2 µmol/l n (%)	> 2 - ≤ 5 µmol/l n (%)	> 5 - ≤ 10 µmol/l n (%)	> 10 µmol/l n (%)	Mittelwert ^e (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
PR001-CLN-001, zentrale MTX-HPLC-Population								
Wide-Target-Population (N = 5)								
2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,08 (0,03)	1,08 (1,059; 1,100)	76,21 (44,49)	76,21 (44,75; 107,67)
PR001-CLN-002, zentrale MTX-HPLC-Population								
Wide-Target-Population (N = 26)								
6 (23,1)	1 (3,8)	3 (11,5)	2 (7,7)	0 (0,0)	4,38 (2,53)	3,62 (1,050; 8,070)	52,17 (32,68)	50,00 (12,00; 91,00)
PR001-CLN-006, zentrale MTX-HPLC-Population								
Wide-Target-Population (N = 16)								
3 (18,8)	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,83 (0,58)	1,56 (1,439; 2,492)	61,45 (11,65)	63,27 (49,00; 72,08)
Gepoolte Analyse^e, zentrale MTX-HPLC-Population								
Wide-Target-Population (N = 47)								
11 ^e (23,4)	5 (10,6)	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0,0)	3,08 (2,36)	2,49 (1,050; 8,070)	59,07 (29,12)	63,27 (12,00; 107,67)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n ^a (%)	Absoluter Anstieg (µmol/l) ^b der MTX-Konzentration im Vergleich zu dem niedrigsten (Nadir)-Wert					Zeit ^c bis zum Rebound ^d der MTX- Konzentration (Stunden)		
	> 1 - ≤ 2 µmol/l n (%)	> 2 - ≤ 5 µmol/l n (%)	> 5 - ≤ 10 µmol/l n (%)	> 10 µmol/l n (%)	Mittelwert ^e (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Rebound der MTX-Konzentration (absoluter Anstieg) hatten. Aus der Studie PR001-CLN-003 sind zum Rebound keine Daten enthalten, da die MTX-Konzentrationen mittels zentraler HPLC-Methode nur bis zu 2 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe erfasst wurden (61). Diese Daten gehen nicht mit in die gepoolte Analyse ein.</p> <p>b: Absoluter Anstieg ist der maximale Anstieg der MTX-Konzentration gegenüber der niedrigsten MTX-Konzentration Post-Glucarpidase.</p> <p>c: Die Zeit bis zum Rebound ist die Zeit von der ersten Glucarpidase-Dosis bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die MTX-Konzentration die Rebound-Kriterien erfüllte.</p> <p>d: Ein Rebound wurde wie folgt definiert: Nach einer Abnahme der MTX-Konzentration post- Glucarpidase ist nach einem erneuten Anstieg die MTX-Konzentration mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um > 1 µmol/L höher als der niedrigste (Nadir)-Wert.</p> <p>e: In die gepoolte Analyse gingen Daten der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 ein.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Bei 11 von 47 Patienten (23,4 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) kam es nach Abnahme und Erreichen der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase zu einem erneuten Anstieg der MTX-Konzentration (Rebound) im Median auf einen absoluten Wert von 2,49 $\mu\text{mol/l}$ (Spanne: 1,050 - 8,070 $\mu\text{mol/l}$). Die mediane Zeit zum Rebound betrug 63,27 Stunden (Spanne: 12,00 - 107,67 Stunden) (Tabelle 4-81) Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.2.1 Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
PR001-CLN-001 PR001-CLN-002 PR001-CLN-003 PR001-CLN-006	<p>Serumkreatinin-Werte wurden in einem lokalen Labor gemessen und die jeweilige Veränderung gegenüber Baseline bestimmt (9-12).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Serumkreatinin-Werte wurden unmittelbar vor der MTX-Verabreichung (Prä-MTX IV), unmittelbar vor Verabreichung von Glucarpidase (Baseline), direkt nach der Verabreichung von Glucarpidase (Post-Glucarpidase) sowie nach 1 - 10Tage, 14 Tage und 21 Tage Post-Glucarpidase in einem lokalen Labor gemessen. Die Entnahmezeiten werden als Zielzeitpunkt Tag 2, 3, 4 usw. bezeichnet und die jeweilige Veränderung gegenüber Baseline zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Tolerierte Zeitspannen der Probenentnahme für den Zielzeitpunkt Tag 15 waren Tag 12 - 18 und für den Zielzeitpunkt Tag 22 waren es Tag 19 - 25 (9-12)</p> <p>Wurden mehrere sCr-Werte innerhalb desselben Zeitfensters erfasst, wurde derjenige sCr-Wert verwendet, dessen tatsächlicher Erhebungszeitpunkt dem Zielzeitpunkt am nächsten liegt. Lag ein tatsächlicher Erhebungszeitpunkt im Zeitfenster auf der Grenze zu zwei Zielzeitpunkten wurde er dem früheren Zielzeitpunkt zugeordnet. Wurden an ein- und denselben Tag mehrere Werte erhoben, wurde der Mittelwert aus den einzelnen Bestimmungen gebildet und dieser als repräsentativer Wert verwendet (9-12). In der gepoolten Analyse erfolgte die Erhebung der Veränderung der Serumkreatinin-Werte analog zu den Einzelstudien.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u> Die zugeschnittenen Ergebnisse der Einzelstudien und der gepoolten Analyse werden für die Renal-Evaluable-Population (Wide-Target-Population) präsentiert. Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N) sowie die sCr-Werte (mg/dl) zum Zeitpunkt Prä-MTX IV/Baseline sowie zu den Post-Baseline-Zeitpunkten in mg/dl (Mittelwert mit SD und Median mit Spanne). Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline in (mg/dl) (Mittelwert mit SD und Median mit Spanne) dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die Messung des Serumkreatin-Wert ist eine gängige Praxis zur Bestimmung von Nierenfunktionsparametern und wird im Praxis- und Klinikalltag routinemäßig vom Fachpersonal in dafür ausgestatteten Laboren durchgeführt. Ein Anstieg des sCr-Wertes innerhalb von 24 - 36 Stunden um > 50 % gegenüber des Ausgangswerts 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 (29, 62). Die Erhebung der sCr-Werte erfolgte routinemäßig durch geschultes Personal in einem lokalen Labor, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten ist. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

PR001-CLN-001

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-001

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) (N = 8)						
Prä-MTX IV^d						
8	0,67 (0,14)	0,70 (0,4; 0,8)	-	-	-	-
Baseline^e						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	-	-	-	-
Post-Glucarpidase						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	2,32 (1,11)	2,29 (0,9; 3,7)	0,19 (0,51)	0,05 (-0,3; 1,1)
Tag 2						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	2,32 (1,11)	2,29 (0,9; 3,7)	0,19 (0,51)	0,05 (-0,3; 1,1)
Tag 3						
7	2,07 (1,03)	1,61 (0,7; 3,5)	2,11 (1,13)	2,39 (0,6; 3,8)	0,03 (0,62)	-0,14 (-0,7; 1,0)
Tag 4						
7	2,07 (1,03)	1,61 (0,7; 3,5)	2,17 (1,22)	2,10 (0,6; 3,8)	0,10 (1,04)	-0,17 (-1,4; 1,8)
Tag 5						
7	2,07 (1,03)	1,61 (0,7; 3,5)	2,26 (1,43)	1,90 (0,6; 4,1)	0,19 (1,28)	-0,07 (-1,6; 2,5)
Tag 6						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,60 (1,62)	2,43 (1,0; 4,6)	0,53 (1,52)	-0,35 (-0,6; 3,0)
Tag 7						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,72 (1,67)	2,64 (1,1; 4,8)	0,65 (1,56)	-0,23 (-0,5; 3,2)

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Tag 8						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,66 (1,57)	2,64 (1,0; 4,6)	0,59 (1,47)	-0,30 (-0,4; 3,0)
Tag 9						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,46 (1,36)	2,60 (1,0; 4,1)	0,39 (1,26)	-0,33 (-0,4; 2,5)
Tag 10						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,02 (1,16)	1,36 (1,1; 3,3)	-0,04 (0,41)	-0,24 (-0,5; 0,5)
Tag 11						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	2,60 (1,29)	3,00 (1,2; 3,9)	0,54 (1,07)	0,20 (-0,3; 2,3)
Tag 15						
5	2,07 (0,77)	1,61 (1,3; 3,0)	1,84 (0,73)	2,10 (1,0; 2,7)	-0,23 (0,50)	-0,36 (-0,7; 0,6)
Tag 22						
4	1,65 (0,98)	1,47 (0,7; 3,0)	1,49 (0,93)	1,38 (0,6; 2,6)	-0,17 (0,93)	-0,25 (-1,2; 1,0)
höchster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	2,86 (1,47)	3,44 (0,9; 4,8)	0,72 (1,14)	0,40 (-0,2; 3,2)
niedrigster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	1,40 (1,08)	1,05 (0,4; 3,7)	-0,73 (0,93)	-0,87 (-1,8; 1,1)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
8	2,13 (0,97)	2,08 (0,7; 3,5)	1,42 (1,07)	1,10 (0,4; 3,7)	-0,72 (0,94)	-0,87 (-1,8; 1,1)
<p>a: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung - Baseline.</p> <p>d: Prä-MTX IV ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten intravenösen Dosis MTX (für Patienten, die einen Prä-Glucarpidase-Wert und mindestens einen Post-Glucarpidase-Wert hatten).</p> <p>e: Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Hinweis: Es gibt einen Patienten unter 12 Jahre, der nur in der Gesamtzusammenfassung der Ergebnisse berücksichtigt wird.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-002

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-002

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) (N = 45)						
Prä-MTX IV^d						
40	0,69 (0,39)	0,64 (0,2; 2,2)	-	-	-	-
Baseline^e						
45	2,58 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	-	-	-	-
Post-Glucarpidase						
45	2,58 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	2,57 (1,63)	2,00 (0,8; 7,7)	-0,01 (0,53)	0,00 (-1,8; 1,8)
Tag 2						
43	2,55 (1,50)	2,10 (0,7; 6,1)	2,55 (1,68)	1,97 (0,8; 7,7)	0,00 (0,54)	0,00 (-1,8; 1,8)
Tag 3						
42	2,55 (1,45)	2,10 (0,7; 6,1)	2,51 (1,74)	1,87 (0,7; 8,4)	-0,04 (0,73)	-0,15 (-2,1; 2,5)
Tag 4						
41	2,51 (1,40)	2,10 (0,7; 6,1)	2,31 (1,67)	1,80 (0,7; 7,3)	-0,20 (0,78)	-0,30 (-2,0; 2,3)
Tag 5						
41	2,57 (1,46)	2,10 (0,7; 6,1)	2,24 (1,78)	1,70 (0,5; 8,7)	-0,33 (0,94)	-0,40 (-2,1; 2,8)
Tag 6						
35	2,48 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	2,14 (2,00)	1,40 (0,4; 10,5)	-0,34 (1,09)	-0,50 (-1,5; 4,6)
Tag 7						
37	2,41 (1,42)	2,00 (0,7; 6,1)	1,91 (1,97)	1,40 (0,4; 11,3)	-0,50 (1,25)	-0,60 (-2,4; 5,4)
Tag 8						
28	2,50 (1,45)	2,15 (0,7; 6,1)	1,97 (2,31)	1,25 (0,4; 12,4)	-0,53 (1,58)	-0,60 (-2,7; 6,5)
Tag 9						
23	2,63 (1,49)	2,20 (0,7; 5,9)	2,07 (2,20)	1,30 (0,3; 10,2)	-0,56 (1,76)	-0,80 (-3,2; 4,4)

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Tag 10						
21	2,56 (1,36)	2,20 (0,7; 5,9)	1,73 (1,69)	1,30 (0,3; 8,3)	-0,83 (1,04)	-0,90 (-2,6; 2,4)
Tag 11						
19	2,82 (1,53)	3,00 (0,7; 5,9)	1,80 (2,20)	1,20 (0,3; 10,3)	-1,02 (1,57)	-1,00 (-3,3; 4,4)
Tag 15						
30	2,44 (1,36)	2,15 (0,7; 5,9)	1,41 (1,67)	1,10 (0,3; 9,2)	-1,03 (1,30)	-0,85 (-3,7; 3,3)
Tag 22						
18	2,43 (1,26)	2,25 (0,7; 5,4)	1,02 (0,73)	0,85 (0,3; 3,5)	-1,41 (1,16)	-1,00 (-4,1; 0,3)
höchster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
45	2,58 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	2,95 (2,21)	2,10 (0,8; 12,4)	0,37 (1,29)	0,00 (-1,2; 6,5)
niedrigster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
45	2,58 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	1,31 (1,37)	0,90 (0,3; 7,3)	-1,27 (1,08)	-1,10 (-4,1; 1,4)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
45	2,58 (1,47)	2,10 (0,7; 6,1)	1,53 (1,75)	1,00 (0,3; 9,2)	-1,05 (1,47)	-1,00 (-4,1; 4,4)
<p>a: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung - Baseline.</p> <p>d: Prä-MTX IV ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten intravenösen Dosis MTX (für Patienten, die einen Prä-Glucarpidase-Wert und mindestens einen Post-Glucarpidase-Wert hatten).</p> <p>e: Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-003

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-003

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) (N = 15)						
Prä-MTX IV^d						
14	0,79 (0,35)	0,71 (0,5; 1,8)	-	-	-	-
Baseline^e						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	-	-	-	-
Post-Glucarpidase						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	1,78 (1,08)	1,51 (0,6; 4,3)	-0,06 (0,41)	0,00 (-1,5; 0,3)
Tag 2						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	1,67 (0,91)	1,51 (0,6; 3,5)	-0,17 (0,72)	0,00 (-2,7; 0,3)
Tag 3						
14	1,78 (1,36)	1,46 (0,6; 5,8)	1,53 (0,87)	1,34 (0,6; 3,0)	-0,25 (0,77)	-0,20 (-2,8; 0,4)
Tag 4						
7	2,24 (1,72)	1,90 (0,6; 5,8)	1,54 (0,72)	1,67 (0,6; 2,7)	-0,69 (1,13)	-0,30 (-3,1; 0,1)
Tag 5						
9	1,81 (0,80)	1,60 (0,8; 3,2)	1,43 (0,75)	1,42 (0,1; 2,5)	-0,38 (0,48)	-0,20 (-1,3; 0,2)
Tag 6						
7	2,19 (1,72)	1,60 (0,8; 5,8)	1,19 (0,55)	1,24 (0,3; 2,0)	-1,00 (1,33)	-0,39 (-3,8; -0,2)
Tag 7						
6	1,79 (0,68)	1,75 (0,8; 2,8)	1,21 (0,68)	1,30 (0,1; 2,2)	-0,59 (0,65)	-0,42 (-1,8; 0,0)
Tag 8						
5	1,56 (0,79)	1,36 (0,8; 2,8)	0,91 (0,47)	0,85 (0,2; 1,4)	-0,65 (0,73)	-0,51 (-1,9; -0,1)
Tag 9						
1	3,20 (-)	3,20 (3,2; 3,2)	1,35 (-)	1,35 (1,4; 1,4)	-1,85 (-)	-1,85 (-1,9; -1,9)

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Tag 10						
3	1,35 (0,56)	1,36 (0,8; 1,9)	0,91 (0,64)	1,25 (0,2; 1,3)	-0,44 (0,28)	-0,59 (-0,6; -0,1)
Tag 11						
3	1,67 (1,00)	1,47 (0,8; 2,8)	0,77 (0,52)	1,04 (0,2; 1,1)	-0,90 (0,66)	-0,61 (-1,7; -0,4)
Tag 15						
7	1,54 (0,46)	1,47 (0,8; 2,3)	0,89 (0,42)	1,00 (0,2; 1,4)	-0,65 (0,26)	-0,68 (-0,9; -0,1)
Tag 22						
3	1,93 (1,03)	2,26 (0,8; 2,8)	0,70 (0,37)	0,75 (0,3; 1,1)	-1,23 (0,77)	-1,21 (-2,0; -0,5)
höchster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	1,85 (1,09)	1,65 (0,6; 4,3)	0,00 (0,45)	0,00 (-1,5; 0,4)
niedrigster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	0,95 (0,48)	0,79 (0,1; 2,0)	-0,89 (1,01)	-0,66 (-3,8; 0,0)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
15	1,84 (1,33)	1,47 (0,6; 5,8)	0,98 (0,45)	0,80 (0,3; 2,0)	-0,87 (1,02)	-0,60 (-3,8; 0,1)
<p>a: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung - Baseline.</p> <p>d: Prä-MTX IV ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten intravenösen Dosis MTX (für Patienten, die einen Prä-Glucarpidase-Wert und mindestens einen Post-Glucarpidase-Wert hatten).</p> <p>e: Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

PR001-CLN-006

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), Studie PR001-CLN-006

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) (N =44)						
Prä-MTX IV^d						
43	0,72 (0,30)	0,70 (0,2; 1,6)	-	-	-	-
Baseline^e						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	-	-	-	-
Post-Glucarpidase						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	2,70 (1,67)	2,10 (0,5; 7,4)	0,25 (0,59)	0,00 (-0,4; 2,2)
Tag 2						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	2,70 (1,67)	2,10 (0,5; 7,4)	0,24 (0,59)	0,00 (-0,4; 2,2)
Tag 3						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	2,59 (1,60)	2,20 (0,5; 6,3)	0,14 (1,01)	-0,10 (-1,6; 3,3)
Tag 4						
39	2,47 (1,39)	2,30 (0,5; 6,9)	2,65 (1,79)	2,40 (0,4; 7,2)	0,18 (1,34)	-0,10 (-1,8; 5,1)
Tag 5						
39	2,49 (1,37)	2,30 (0,5; 6,9)	2,61 (1,93)	2,00 (0,4; 8,8)	0,12 (1,61)	-0,20 (-2,4; 6,7)
Tag 6						
36	2,44 (1,18)	2,35 (0,5; 5,2)	2,52 (1,99)	1,85 (0,3; 9,5)	0,08 (1,76)	-0,20 (-2,9; 7,4)
Tag 7						
34	2,46 (1,21)	2,45 (0,5; 5,2)	2,49 (2,18)	2,00 (0,4; 10,5)	0,03 (1,99)	-0,30 (-3,3; 8,4)
Tag 8						
27	2,45 (1,25)	2,50 (0,5; 5,2)	2,29 (2,20)	1,80 (0,3; 9,1)	-0,16 (2,05)	-0,50 (-3,3; 7,0)
Tag 9						
24	2,43 (1,25)	2,30 (0,5; 5,2)	1,77 (1,51)	1,30 (0,3; 6,4)	-0,66 (1,42)	-0,65 (-3,4; 3,0)

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Tag 10						
22	2,57 (1,21)	2,50 (0,9; 5,2)	1,62 (1,08)	1,50 (0,5; 5,0)	-0,95 (1,27)	-0,80 (-3,6; 2,5)
Tag 11						
14	2,44 (1,18)	2,35 (1,1; 5,2)	1,50 (0,99)	1,30 (0,6; 4,5)	-0,94 (1,31)	-0,85 (-3,7; 2,0)
Tag 15						
25	2,58 (1,54)	2,40 (0,7; 6,9)	1,27 (0,76)	1,00 (0,4; 3,4)	-1,30 (1,39)	-0,80 (-5,2; 0,4)
Tag 22						
11	2,74 (1,40)	2,50 (0,7; 5,2)	1,04 (0,44)	1,00 (0,3; 2,0)	-1,70 (1,16)	-1,40 (-4,2; -0,4)
höchster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	3,05 (2,20)	2,40 (0,5; 10,5)	0,61 (1,53)	0,10 (-0,4; 8,4)
niedrigster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	1,26 (0,98)	0,80 (0,3; 5,1)	-1,20 (1,31)	-1,00 (-5,2; 1,3)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
43	2,45 (1,40)	2,30 (0,5; 6,9)	1,44 (1,55)	0,90 (0,3; 9,1)	-1,01 (1,79)	-0,70 (-5,2; 7,0)
<p>a: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung - Baseline.</p> <p>d: Prä-MTX IV ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten intravenösen Dosis MTX (für Patienten, die einen Prä-Glucarpidase-Wert und mindestens einen Post-Glucarpidase-Wert hatten).</p> <p>e: Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Gepoolte Analyse

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population, (Renal-Evaluable-Population), gepoolte Analyse

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) (N = 112)						
Prä-MTX IV^d						
105	0,71 (0,33)	0,70 (0,2; 2,2)	-	-	-	-
Baseline^e						
111	2,40 (1,40)	2,10 (0,5; 6,9)	-	-	-	-
Post-Glucarpidase						
111	2,40 (1,40)	2,10 (0,5; 6,9)	2,50 (1,56)	2,00 (0,5; 7,7)	0,10 (0,55)	0,00 (-1,8; 2,2)
Tag 2						
109	2,39 (1,41)	2,10 (0,5; 6,9)	2,47 (1,57)	2,00 (0,5; 7,7)	0,09 (0,60)	0,00 (-2,7; 2,2)
Tag 3						
106	2,38 (1,40)	2,05 (0,5; 6,9)	2,39 (1,58)	1,90 (0,5; 8,4)	0,01 (0,85)	-0,10 (-2,8; 3,3)
Tag 4						
94	2,44 (1,38)	2,10 (0,5; 6,9)	2,38 (1,65)	1,90 (0,4; 7,3)	-0,06 (1,10)	-0,20 (-3,1; 5,1)
Tag 5						
96	2,43 (1,35)	2,10 (0,5; 6,9)	2,32 (1,77)	1,75 (0,1; 8,8)	-0,11 (1,26)	-0,30 (-2,4; 6,7)
Tag 6						
83	2,41 (1,32)	2,10 (0,5; 6,1)	2,25 (1,91)	1,50 (0,3; 10,5)	-0,16 (1,48)	-0,40 (-3,8; 7,4)
Tag 7						
82	2,36 (1,26)	2,10 (0,5; 6,1)	2,15 (2,00)	1,40 (0,1; 11,3)	-0,21 (1,60)	-0,40 (-3,3; 8,4)
Tag 8						
65	2,37 (1,29)	2,10 (0,5; 6,1)	2,07 (2,13)	1,30 (0,2; 12,4)	-0,30 (1,74)	-0,50 (-3,3; 7,0)
Tag 9						
53	2,50 (1,31)	2,30 (0,5; 5,9)	1,96 (1,80)	1,35 (0,3; 10,2)	-0,54 (1,57)	-0,50 (-3,4; 4,4)

N ^a	Prä-MTX IV / Baseline ^b (mg/dl)		Post-Baseline (mg/dl)		Veränderung zu Baseline ^c (mg/dl)	
	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)	Mittelwert (SD)	Median (Spanne)
Tag 10						
51	2,45 (1,23)	2,30 (0,7; 5,9)	1,66 (1,34)	1,31 (0,2; 8,3)	-0,78 (1,10)	-0,60 (-3,6; 2,5)
Tag 11						
41	2,51 (1,32)	2,40 (0,7; 5,9)	1,72 (1,69)	1,20 (0,2; 10,3)	-0,79 (1,43)	-0,70 (-3,7; 4,4)
Tag 15						
67	2,37 (1,35)	2,10 (0,7; 6,9)	1,34 (1,23)	1,10 (0,2; 9,2)	-1,03 (1,25)	-0,80 (-5,2; 3,3)
Tag 22						
36	2,40 (1,26)	2,30 (0,7; 5,4)	1,05 (0,65)	0,98 (0,3; 3,5)	-1,35 (1,16)	-1,21 (-4,2; 1,0)
höchster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
111	2,40 (1,40)	2,10 (0,5; 6,9)	2,83 (2,06)	2,10 (0,5; 12,4)	0,44 (1,31)	0,02 (-1,5; 8,4)
niedrigster Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase						
111	2,40 (1,40)	2,10 (0,5; 6,9)	1,25 (1,11)	0,90 (0,1; 7,3)	-1,15 (1,15)	-0,90 (-5,2; 1,4)
letzte Bewertung nach der ersten Dosis Glucarpidase						
111	2,40 (1,40)	2,10 (0,5; 6,9)	1,41 (1,51)	0,90 (0,3; 9,2)	-0,99 (1,51)	-0,84 (-5,2; 7,0)
<p>a: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>b: Zusammenfassende Baseline-Statistiken für verfügbare Patienten zu jedem Zeitpunkt.</p> <p>c: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung - Baseline.</p> <p>d: Prä-MTX IV ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten intravenösen Dosis MTX (für Patienten, die einen Prä-Glucarpidase-Wert und mindestens einen Post-Glucarpidase-Wert hatten).</p> <p>e: Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Patienten in der Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) zeigten eine mediane Veränderung der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline von -0,84 mg/dl (Spanne: -5,2 - 7,0 mg/dl) zum Zeitpunkt der letzten Bewertung nach der Gabe von Glucarpidase. Der mediane Baseline-sCr-Wert betrug 2,10 mg/dl (Spanne: 0,5 - 6,9 mg/dl) und der mediane sCr-Wert der letzten Bewertung nach der Glucarpidase-Dosis betrug 0,90 mg/dl (Spanne: 0,3 - 9,2mg/dl) (Tabelle 4-88). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3 Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	<p>In allen Zulassungsstudien sowie in der gepoolten Analyse wurden die UE anhand der SOC und PT nach MedDRA (Version 13.0) kodiert (14-18). Für die gepoolte Analyse erfolgte die Erfassung der Sicherheit auf Basis der zugrunde liegenden Sicherheitsdaten, die in den einzelnen Zulassungsstudien erhoben wurden, wenn ein Nachweis eines Follow-Ups vorlag.</p> <p><u>Jegliche UE</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte in den jeweiligen Zulassungsstudien unterschiedlich. Eine detaillierte Beschreibung der a priori definierten Operationalisierung in den jeweiligen Einzelstudien ist in Abschnitt 4.2.5.2.3.3 zu finden.</p> <p>Nach einer medizinischen Überprüfung der Original-Datensätze der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 durch den Sponsor wurden die UE für die jeweiligen Studien in einem einzigen Datensatz zusammengefasst und zusätzliche Informationen aus klinischen Dokumenten, wie Textfelder in den CRFs, Krankenhausentlassungsberichte, Arztbriefe und Verlaufsberichte, sowie UEs ohne Datumsangabe, die als nicht vorbestehendes Ereignis betrachtet wurden, in die jeweiligen Auflistungen der UEs mit aufgenommen. Ereignisse, die bereits vor Beginn der Studie aufgetreten waren und die sich während des Beobachtungszeitraums verschlechterten, wurden ebenfalls als UE eingestuft und gelistet (14-17).</p>
PR001-CLN-001	<u>UE nach Schweregrad</u>
PR001-CLN-002	<p>Die Schwere jeglicher UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und dokumentiert. Die Klassifizierung erfolgte in den jeweiligen Zulassungsstudien unterschiedlich. Eine detaillierte Beschreibung der a priori definierten Operationalisierung in den jeweiligen Einzelstudien ist in Abschnitt 4.2.5.2.3.3 zu finden.</p> <p>Für die gepoolte Analyse erfolgte die Erfassung der UE nach Schweregrad auf Basis der zugrunde liegenden Sicherheitsdaten, die in den einzelnen Zulassungsstudien erhoben wurden. Die Charakterisierung der Schweregrade der UE erfolgte auf Basis der in den zugrundeliegenden Zulassungsstudien verwendeten Bewertungsskalen (45):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der durch den Sponsor post-hoc durchgeführten erneuten, medizinischen Überprüfung der Quelldaten wurden UE nur dann gemäß den CTCAE-Versionen 3.0 oder den WHO-Toxizitätsgraden eingestuft, wenn die Grade durch die zugrundeliegenden Daten bestätigt werden konnten. Wenn die Quelldaten diese Informationen nicht enthielten, wurde der Grad des UE mit "unbekannt" angegeben. • Alle UE, die in den Zulassungsstudien ohne zugewiesenen Grad, jedoch als „zum Tod führend“ erfasst worden waren, wurden in der gepoolten Analyse den CTCAE Graden ≥ 3 und ≥ 4 zugeordnet. In der Originaldatenbank wurde der Grad des Ereignisses nachträglich nicht geändert.
PR001-CLN-003	
PR001-CLN-006	
PR001-CLN-017	
	<u>SUE</u>
	<p>In den Zulassungsstudien wurden zunächst keine SUE definiert oder die Definition zwischen den Studien war nicht einheitlich, sodass post-hoc eine medizinische Überprüfung der Originaldatensätze erfolgte und programmatisch Ereignisse wie folgt als SUE eingestuft wurden:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Studie PR001-CLN-001 wurden alle in der Datenbank erfassten „MTX-Toxizitäten“ mit einem WHO-Grad 4 unter der Kategorie "wichtiges medizinisches Ereignis" als SUE eingestuft. Ereignisse, die in der Originaldatenbank in einer separaten Liste als SUE aufgezeichnet waren, wurden bei der Nachprüfung entsprechend der ursprünglichen Dokumentation als SUE (einschließlich der Kausalität) übernommen (14). • Für die Studie PR001-CLN-003 wurden alle UE die ursprünglich auf der im CRF vorgegebenen Toxizitätsseite als „Toxizität“ mit einem WHO-Grad 4 dokumentiert waren, in der Nachüberprüfung programmatisch als SUEs in die Datenbank aufgenommen (16). • Für die Studien PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 wurden alle im Originaldatensatz erfassten Toxizitäten mit einem CTCAE-Grad 4 oder Grad 5 als SUE eingestuft (15, 17). <p>Die bei der Nachprüfung neu identifizierten UE wurden zusätzlich in die Datenbank aufgenommen und nach den folgenden Kriterien Ereignisse als SUE eingestuft (14-17):</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zum Tod führten, • lebensbedrohlich waren, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderten, • zu einer Behinderung führten, • als wichtiges medizinisches Ereignis zählten. <p>Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit Glucarpidase als kein, möglicher, wahrscheinlicher oder definitiver kausaler Zusammenhang wurde in der Nachprüfung durch den Sponsor nur dann zugeordnet, wenn ein Zusammenhang mit Glucarpidase eindeutig in der Patientenakte vermerkt war, andernfalls wurde die Kategorie "unbekannt" vergeben (14-17).</p> <p><u>UE, die zum Tod führten</u></p> <p>Gemäß des jeweiligen Studienprotokolls wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse die Anzahl jeglicher Todesfälle dokumentiert, die innerhalb der im Protokoll festgelegten Beobachtungsphase auftraten (3-7).</p> <p>Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 waren die in den CRFs gemachten Angaben zu Todesfällen teilweise unvollständig. Aus diesem Grund wurde für jeden Patienten eine post-hoc Überprüfung sämtlicher Patientenakten auf Hinweise eines Todesfalls durch den Prüfarzt durchgeführt (45). Es wurden alle Todesfälle dokumentiert, wenn der Nachweis eines Follow-Ups vorlag. Im Dossier werden die überprüften Daten präsentiert. Auf Basis der Daten aus den einzelnen Zulassungsstudien erfolgte die Bestimmung des Gesamtüberlebens in der gepoolten Analyse analog zur Bestimmung der Einzelstudien.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. In den Studien PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 wurden Hypersensitivitätsreaktionen Typ I- III als UE von besonderem Interesse erhoben.</p> <p>Alle Ereignisse wurden post-hoc als Hypersensitivitätsreaktion Typ I bewertet, die mit Bezug zur Glucarpidase-Gabe am selben oder einen Tag Post-Glucarpidase auftraten und einem der folgenden PT (nach MedDRA) zugeordnet werden konnten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktion; • Angioödem; • Oropharyngeale allergische Erkrankungen (Untergruppe der Oropharyngealen Erkrankungen); • Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände (nur enge Definition).

Studie	Operationalisierung
	<p>Davon unabhängig wurden alle Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum oder die innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftraten als allergische Reaktion gewertet, wenn dies vom Prüfarzt indiziert war.</p> <p>Des Weiteren wurde post-hoc eine Liste an PT erstellt, von denen angenommen wurde, dass sie mit Überempfindlichkeitsreaktionen des Typs II/III in Verbindung stehen könnten und die UE-Datenbank anhand dieser Liste abgeglichen. Ereignisse mit einem entsprechenden PT wurden daraufhin als Hypersensitivitätsreaktion Typ II/III gewertet, wenn sie innerhalb von 3 - 30 Tagen Post-Glucarpidase aufgetreten waren. Unabhängig davon wurden alle UE, die innerhalb von 3- 30 Tagen Post-Glucarpidase auftraten, als Hyperreaktion des Typs II/III gewertet, wenn dies vom Prüfarzt indiziert war (15, 17).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Laut Studienbericht der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 wurden jegliche UE erhoben, die nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten (14-17). Laut Studienbericht der PR001-CLN-017-Studie wurden jegliche UE, die bis sieben Tage und SUE, die bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten, dokumentiert (18).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Für die Zulassungsstudien werden folgende Gesamtraten für die Safety-Population (Wide-Target-Population) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • UE nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ nicht schwere UE (CTCAE \leq 2) ○ schwere UE (CTCAE \geq 3) • SUE • UE, die zum Tod führen • UE von besonderem Interesse • UE von besonderem Interesse nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE \leq 2) ○ schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE \geq 3) • SUE von besonderem Interesse <p>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden nicht erhoben, da die Studienmedikation nur einmalig verabreicht wurde. UE, die zum Studienabbruch führten, wurden ebenfalls nicht erhoben.</p> <p>Für jegliche UE erfolgt im Dossier zudem eine Detaildarstellung der häufigsten (\geq 10 %) UE nach SOC und PT. Für schwere UE und SUE erfolgt eine Detaildarstellung der häufigsten (\geq 5 %) UE nach SOC und PT.</p> <p>Für UE, die zum Tod führen, UE von besonderem Interesse, nicht schwere UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse erfolgt eine Detaildarstellung für alle SOC und PT unabhängig von der Ereignisrate. Auch hier erfolgt die Darstellung für die Safety-Population. Ergebnisse für die Narrow-Target-Population können dem Anhang 4-G entnommen werden.</p> <p>Laut VerFO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Abhängigkeit der Patientenzahl in den Studienarmen der einzelnen Studien wurde die konservativere Schwelle gewählt, weshalb keine separate Darstellung für dieses Kriterium erfolgt. Auf eine separate Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wurde verzichtet, da es bei einer nicht Placebo-kontrollierten Studie mit multimorbiden Patienten, die ein komplexes klinisches Erscheinungsbild zeigen, nicht möglich ist, zwischen der Manifestation bzw. Verschlechterung der Erkrankung selbst und</p>

Studie	Operationalisierung
	Nebenwirkungen durch das Arzneimittel zu unterscheiden. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (n) sowie der Anteil n/N in Prozent.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PR001-CLN-001	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-002	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-006	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
PR001-CLN-017	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	niedrig
a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.						
b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um eine einarmige bzw. zweiarmige (PR001-CLN-017) nicht randomisierte Studien handelt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien und bei Studie PR001-CLN-017 um eine zweiarmige, unverblindete Studie. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt. Es können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die Daten zu den UE werden in allen genannten Studien gemäß der MedDRA (Version 13.0) klassifizierten PT und SOC unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelten Personen erhoben. Die Einteilung der Schweregrade erfolgt auf Basis von international anerkannten und etablierten Klassifikationssystemen wie CTCAE und dem WHO-Bewertungssystem CTC. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen stimmten mit den Angaben des SAP, des Studienberichts, der statistischen Nachberechnungen, der Studienpublikationen sowie der Einträge in Datenbanken klinischer Studien in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

	Ereignis n (%)					
	PR001- CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001- CLN-002 ^a N = 47	PR001-CLN- 003 ^{a, b, c} N = 15	PR001- CLN-006 ^{a, d} N = 44	PR001- CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^{c, e} N = 123
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
jegliche UE	8 (100,0)	43 (91,5)	13 (86,7)	38 (86,4)	5 (55,6)	107 (87,0)
UE nach Schweregrad						
nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)	0 (0,0)	12 (25,5)	4 (26,7)	10 (22,7)	0 (0,0)	26 (21,1)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	7 (87,5)	30 (63,8)	7 (46,7)	26 (59,1)	5 (55,6)	78 (63,4)
schwere UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekannt)	8 (100,0)	34 (72,3)	9 (60,0)	30 (68,2)	-	86 (69,9)
SUE	6 (75,0)	21 (44,7)	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)
UE, die zum Tod führen	3 (37,5)	7 (14,9)	2 (13,3)	6 (13,6)	1 (11,1)	19 (15,4)
UE von besonderem Interesse	Nicht zutreffend.	5 (10,6)	Nicht zutreffend.	3 (6,8)	Nicht zutreffend.	8/91 ^f (8,8)
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad						
UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2)	Nicht zutreffend.	0 (0,0)	Nicht zutreffend.	1 (2,3)	Nicht zutreffend.	1/91 ^f (1,1)
UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)		1 (2,1)		1 (2,3)		2/91 ^f (2,2)
unbekannt		4 (8,5)		1 (2,3)		5/91 ^f (5,5)
SUE von besonderem Interesse	Nicht zutreffend.	0 (0,0)	Nicht zutreffend.	0 (0,0)	Nicht zutreffend.	0/91 ^f (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^a N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, b, c} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, d} N = 44	PR001-CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^{c, e} N = 123
<p>a: Ein Patient mit mehreren UE innerhalb einer SOC wird nur einmal gezählt. Patienten mit mehreren CTCAE-Graden für dasselbe UE wird nur einmal unter der höchsten Bewertung des Schweregrads gezählt.</p> <p>b: Jedes Ereignis, dessen Beginn von der ersten Glucarpidase-Dosis oder mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftritt, geht nicht in die Bewertung ein.</p> <p>c: In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.</p> <p>d: Ereignisse, die bekanntermaßen vor der ersten Glucarpidase-Dosis begannen, sich aber nicht verschlimmerten, oder nicht mit Glucarpidase zusammenhängende Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, werden nicht in die Zusammenfassung aufgenommen. Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum werden in die Zusammenfassung aufgenommen.</p> <p>e: Für die Studien PR001-CLN-001 und PR001-CLN-003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>f: UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse beziehen sich deshalb nur auf 91 Patienten und nicht auf 123 Patienten.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.

Bei 107 von 123 Patienten (87,0 %) in der Wide-Target-Population (Safety-Population) traten unter Behandlung mit einer Einzeldosis Glucarpidase mindestens ein UE auf. Bei 26 Patienten (21,1 %) kam es zu nicht schweren UE (CTCAE ≤ 2) und bei 78 Patienten (63,4 %) zu schweren UE (CTCAE ≥ 3). Bei drei Patienten (2,4 %) war die Schwere des UE unbekannt. SUE traten bei 53 Patienten (43,1 %) auf. Bei 19 Patienten (15,4 %) führten UE zum Tod. UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktion) traten bei acht Patienten (6,5 %) auf. Bei einem Patienten (1,1 %) kam es zu einem UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad ≤ 2 und zwei Patienten (2,2 %) hatten einen CTCAE Grad ≥ 3 . Bei fünf Patienten (5,5 %) war der Schweregrad des UE von besonderem Interesse unbekannt. Bei keinem Patienten trat ein SUE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-91). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Detalldarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PTTabelle 4-92: Ergebnisse zur „Detalldarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, e} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b, d} N =123
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (12,5)	33 (70,2)	10 (66,7)	23 (52,3)	1 (11,1)	68 (55,3)
<i>Stomatitis (PT)</i>	- ^f	23 (48,9)	6 (40,0)	8 (18,2)	- ^f	37 (30,1)
<i>Übelkeit (PT)</i>	- ^f	13 (27,7)	8 (53,3)	16 (36,4)	1 (11,1)	38 (30,9)
<i>Erbrechen (PT)</i>	- ^f	13 (27,7)	8 (53,3)	15 (34,1)	- ^f	36 (29,3)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	- ^f	9 (19,1)	3 (20,0)	9 (20,5)	1 (11,1)	22 (17,9)
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	5 (11,4)	- ^f	- ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	5 (62,5)	10 (21,3)	- ^f	12 (27,3)	5 (55,6)	33 (26,8)
<i>Anämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	6 (13,6)	- ^f	- ^f
<i>Neutropenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	5 (11,4)	3 (33,3)	- ^f
<i>febrile Neutropenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	2 (22,2)	- ^f
<i>Hämatotoxizität (PT)</i>	5 (62,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Lymphopenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Thrombozytopenie (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	5 (11,4)	1 (11,1)	- ^f
<i>Leukopenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	2 (22,2)	- ^f
<i>Leukozytenanomalie (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, e} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b, d} N =123
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5 (62,5)	7 (14,9)	4 (26,7)	13 (29,5)	1 (11,1)	33 (26,8)
<i>Schleimhautentzündung (PT)</i>	3 (37,5)	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Fieber (PT)</i>	2 (25,0)	_f	4 (26,7)	_f	_f	_f
<i>Brustkorbschmerz (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Schüttelfrost (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Tod (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC)	3 (37,5)	13 (27,7)	2 (13,3)	21 (47,7)	1 (11,1)	40 (32,5)
<i>Nierenerkrankung (PT)</i>	_f	13 (27,7)	_f	20 (45,5)	_f	33 (26,8)
<i>Nephropathie toxisch (PT)</i>	2 (25,0)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Nierenversagen (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Hämaturie (PT)</i>	_f	_f	2 (13,3)	_f	_f	_f
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
Untersuchungen (SOC)	2 (25,0)	12 (25,5)	10 (66,7)	19 (43,2)	2 (22,2)	45 (36,6)
<i>Bilirubin im Blut (PT)</i>	_f	_f	4 (26,7)	_f	_f	_f
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Blutharnstoff erhöht (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Kreatinin im Blut (PT)</i>	_f	_f	9 (60,0)	_f	_f	_f
<i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Kreatinin-clearance (PT)</i>	_f	_f	7 (46,7)	_f	_f	_f
<i>Prothrombinzeit verlängert (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Leberfunktionstest (PT)</i>	_f	_f	8 (53,3)	_f	_f	_f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, e} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b, d} N =123
<i>Alaninaminotransferase anomal (PT)</i>	_f	_f	_f	5 (11,4)	_f	_f
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Allgemeinzustand anomal (PT)</i>	_f	_f	3 (20,0)	_f	_f	_f
<i>Neutrophilenzahl anomal (PT)</i>	_f	_f	_f	6 (13,6)	_f	_f
<i>Hämoglobin erniedrigt (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (25,0)	8 (17,0)	3 (20,0)	8 (18,2)	1 (11,1)	22 (17,9)
<i>Erkrankung des Nervensystems (PT)</i>	_f	5 (10,6)	_f	_f	_f	_f
<i>Neurotoxizität (PT)</i>	_f	_f	2 (13,3)	_f	_f	_f
<i>Hirnblutung (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>diabetisches hyperosmolares Koma (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Aufmerksamkeitsstörungen (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>erniedrigter Muskeltonus (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Lethargie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	2 (25,0)	5 (10,6)	4 (26,7)	6 (13,6)	1 (11,1)	18 (14,6)
<i>Lungeninfiltration (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Tachypnoe (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	1 (12,5)	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Lebertoxizität (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Lebererkrankung (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, e} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b, d} N =123
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (12,5)	6 (12,8)	4 (26,7)	7 (15,9)	_f	18 (14,6)
<i>Infektion (PT)</i>	_f	_f	2 (13,3)	_f	_f	_f
<i>neutropenische Sepsis (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	1 (12,5)	_f	_f	11 (25,0)	2 (22,2)	16 (13,0)
<i>Hyperglykämie (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Hypernatriämie (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>metabolische Azidose (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Hyponatriämie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Azidose (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Hypokalzämie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	2 (22,2)	_f
<i>Hyperkaliämie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Hypomagnesaemie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	_f	_f	_f	_f	1 (11,1)	_f
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	1 (12,5)	5 (10,6)	_f	_f	_f	_f
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>	1 (12,5)	5 (10,6)	_f	_f	_f	_f
Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Appendektomie (PT)</i>	1 (12,5)	_f	_f	_f	_f	_f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, e} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b, d} N =123
Gefäßberkrankungen (SOC)	1 (12,5)	7 (14,9)	- ^f	8 (18,2)	2 (22,2)	18 (14,6)
<i>tiefe Venenthrombose (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Hypertonie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	2 (22,2)	- ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	- ^f	6 (12,8)	2 (13,3)	5 (11,4)	1 (11,1)	14 (11,4)
<i>Hauterkrankung (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f

a: Ein Patient mit mehreren UE innerhalb einer SOC wird nur einmal gezählt.

b: UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Zusammenfassung ausgeschlossen.

c: Ereignisse, die bekanntermaßen vor der ersten Glucarpidase-Dosis begannen, sich aber nicht verschlimmerten, oder nicht mit Glucarpidase zusammenhängende Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, werden nicht in die Zusammenfassung aufgenommen. Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum werden in die Zusammenfassung aufgenommen.

d: In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.

e: Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum, die jedoch mit Glucarpidase in Verbindung stehen, sind in der Zusammenfassung enthalten.

f: Dieses Ereignis trat bei < 10 % der Patienten in der jeweiligen Studie bzw. in der gepoolten Analyse auf.

Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten in der Wide-Target-Population (Safety-Population) traten am häufigsten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (55,3 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (26,8 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (26,8 %), „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ (32,5 %) und „Untersuchungen“ (36,6 %) auf. Bei weniger als 20 % der Patienten traten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (17,9 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (14,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (14,6 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (13,0 %), „Gefäßerkrankungen“ (14,6 %) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (11,4 %) auf (Tabelle 4-92). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE nach (CTCAE ≥ 3 oder unbekannter Schweregrad) nach SOC und PTTabelle 4-93: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekanntem Schweregrad) nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, c} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, d, e} N = 123
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	- ^f	16 (34,0)	4 (26,7)	8 (18,2)	1 (11,1)	30 (24,4)
<i>Stomatitis (PT)</i>	- ^f	11 (23,4)	1 (6,7)	- ^f	- ^f	14 (11,4)
<i>Übelkeit (PT)</i>	- ^f	4 (8,5)	3 (20,0)	5 (11,4)	1 (11,1)	13 (10,6)
<i>Erbrechen (PT)</i>	- ^f	3 (6,4)	4 (26,7)	5 (11,4)	- ^f	12 (9,8)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Schmerzen Unterbauch (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Diarrhö (PT)</i>	- ^f	3 (6,4)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	5 (62,5)	10 (21,3)	- ^f	9 (20,5)	5 (55,6)	30 (24,4)
<i>Anämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	5 (11,4)	- ^f	- ^f
<i>Neutropenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	4 (9,1)	3 (33,3)	8 (6,5)
<i>febrile Neutropenie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	2 (22,2)	- ^f
<i>Hämatotoxizität (PT)</i>	5 (62,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Thrombozytenstörung (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Leukozytenanomalie (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Leukopenie</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Thrombozytopenie</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, c} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, d, e} N = 123
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5 (62,5)	6 (12,8)	- ^f	10 (22,7)	1 (11,1)	26 (21,1)
<i>Schleimhautentzündung (PT)</i>	3 (37,5)	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Fieber (PT)</i>	2 (25,0)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Brustkorbschmerz (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Schüttelfrost (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Tod (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	2 (25,0)	9 (19,1)	- ^f	12 (27,3)	1 (11,1)	24 (19,5)
<i>Nephropathie toxisch (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Nierenerkrankung (PT)</i>	- ^f	9 (19,1)	- ^f	11 (25,0)	- ^f	20 (16,3)
<i>Nierenversagen (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
Untersuchungen (SOC)	- ^f	10 (21,3)	6 (40,0)	16 (36,4)	1 (11,1)	35 (28,5)
<i>Neutrophilenzahl anomal (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	5 (11,4)	- ^f	7 (5,7)
<i>Bilirubin im Blut (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Kreatinin im Blut (PT)</i>	- ^f	- ^f	3 (20,0)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Kreatininclearance (PT)</i>	- ^f	- ^f	3 (20,0)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Leberfunktionstest (PT)</i>	- ^f	- ^f	3 (20,0)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Alaninaminotransferase anomal (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	5 (11,4)	- ^f	- ^f
<i>Aspartataminotransferase anomal (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	4 (9,1)	- ^f	- ^f
<i>Allgemeinzustand anomal (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, c} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, d, e} N = 123
<i>Zytomegalie-Virustest</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	- ^f	7 (14,9)	- ^f	- ^f	1 (11,1)	18 (14,6)
<i>Erkrankung des Nervensystems (PT)</i>	- ^f	4 (8,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Lethargie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	- ^f	5 (10,6)	4 (26,7)	- ^f	- ^f	15 (12,2)
<i>akute respiratorische Insuffizienz (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Husten (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Dyspnoe (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Lungenerkrankung (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Lungenblutung (PT)</i>	- ^f	- ^f	1 (6,7)	- ^f	- ^f	- ^f
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Lebertoxizität (PT)</i>	1 (12,5)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Lebererkrankung (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	- ^f	6 (12,8)	- ^f	- ^f	- ^f	16 (13,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	- ^f	- ^f	- ^f	6 (13,6)	2 (22,2)	10 (8,1)
<i>Hyperglykämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Hyperkaliämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Hypokalzämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f	1 (11,1)	- ^f

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b} N = 8	PR001-CLN-002 ^{a, c} N = 47	PR001-CLN-003 ^{a, d} N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, c} N = 44	PR001-CLN-0017 ^a N = 9	gepoolte Analyse ^{a, d, e} N = 123
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	- ^f	5 (10,6)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>	- ^f	5 (10,6)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
Gefäßerkrankungen (SOC)	- ^f	6 (12,8)	- ^f	7 (15,9)	- ^f	14 (11,4)
<i>Hypertonie (PT)</i>	- ^f	3 (6,4)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	- ^f	4 (8,5)	- ^f	- ^f	- ^f	7 (5,7)
<i>Hauterkrankung (PT)</i>	- ^f	3 (6,4)	- ^f	- ^f	- ^f	- ^f

a: Ein Patient mit mehreren UE innerhalb einer SOC wird nur einmal gezählt. Patienten mit mehreren CTCAE-Graden für dasselbe UE wird nur einmal unter der höchsten Bewertung des Schweregrads gezählt.

b: Jedes Ereignis, dessen Beginn von der ersten Glucarpidase-Dosis oder mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftritt, geht nicht in die Bewertung ein.

c: Ereignisse, die bekanntermaßen vor der ersten Glucarpidase-Dosis begannen, sich aber nicht verschlimmerten, oder nicht mit Glucarpidase zusammenhängende Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, werden nicht in die Zusammenfassung aufgenommen. Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum werden in die Zusammenfassung aufgenommen.

d: In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.

e: Für die Studien PR001-CLN-01 und PR001-CLN-03 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

f: Dieses Ereignis trat bei < 5 % der Patienten in der jeweiligen Studie bzw. in der gepoolten Analyse auf.

Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3 oder unbekannter Schweregrad) traten bei 24,4 % der Patienten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, bei 24,4 % in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, bei 21,1 % in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und bei 19,5 % in der SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ auf. Am häufigsten traten schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 oder unbekanntem Schweregrad bei 28,5 % der Patienten in der SOC „Untersuchungen“ auf. Seltener kamen schwere UE (CTCAE ≥ 3) der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (14,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (13,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ (12,2 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (8,1 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (5,7 %) und „Gefäßerkrankungen“ (11,4 %) vor (Tabelle 4-93). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Detalldarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PTTabelle 4-94: Ergebnisse zur „Detalldarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b, c} N = 8	PR001-CLN-002 ^{b, d} N = 47	PR001-CLN-003 ^{b, e} N = 15	PR001-CLN-006 ^{b, f} N = 44	PR001-CLN-0017 ^b N = 9	gepoolte Analyse ^{b, e, g} N = 123
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (12,5)	8 (17,0)	2 (13,3)	- ^h	- ^h	11 (8,9)
<i>Stomatitis (PT)</i>	- ^h	8 (17,0)	- ^h	- ^h	- ^h	8 (6,5)
<i>Übelkeit (PT)</i>	- ^h	- ^h	2 (13,3)	- ^h	- ^h	- ^h
<i>Erbrechen (PT)</i>	- ^h	- ^h	2 (13,3)	- ^h	- ^h	- ^h
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>	1 (12,5)	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	4 (50,0)	- ^h	- ^h	5 (11,4)	1 (11,1)	12 (9,8)
<i>Anämie (PT)</i>	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
<i>Neutropenie (PT)</i>	- ^h	- ^h	- ^h	3 (6,8)	- ^h	- ^h
<i>febrile Neutropenie (PT)</i>	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	1 (11,1)	- ^h
<i>Hämatotoxizität (PT)</i>	4 (50,0)	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	2 (25,0)	- ^h	- ^h	3 (6,8)	- ^h	7 (5,7)
<i>Schleimhautentzündung (PT)</i>	1 (12,5)	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
<i>Tod (PT)</i>	1 (12,5)	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	- ^h	5 (10,6)	- ^h	3 (6,8)	- ^h	8 (6,5)
<i>Nierenerkrankung (PT)</i>	- ^h	5 (10,6)	- ^h	3 (6,8)	- ^h	8 (6,5)
Untersuchungen (SOC)	- ^h	3 (6,4)	3 (20,0)	9 (20,5)	- ^h	15 (12,2)
<i>Neutrophilenzahl anomal (PT)</i>	- ^h	- ^h	- ^h	5 (11,4)	- ^h	7 (5,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b, c} N = 8	PR001-CLN-002 ^{b, d} N = 47	PR001-CLN-003 ^{b, e} N = 15	PR001-CLN-006 ^{b, f} N = 44	PR001-CLN-0017 ^b N = 9	gepoolte Analyse ^{b, e, g} N = 123
<i>Kreatinin im Blut (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Kreatininclearance (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Leberfunktionstest (PT)</i>	_h	_h	2 (13,3)	_h	_h	_h
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (25,0)	3 (6,4)	1 (6,7)	_h	_h	7 (5,7)
<i>Erkrankung des Nervensystems (PT)</i>	_h	3 (6,4)	_h	_h	_h	_h
<i>Hirnblutung (PT)</i>	1 (25,0)	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Diabetisches hyperosmolares Koma (PT)</i>	1 (25,0)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Aufmerksamkeitsstörungen (PT)</i>	1 (25,0)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Hemiparese (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	_h	3 (6,4)	2 (13,3)	_h	_h	_h
<i>akute respiratorische Insuffizienz (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Lungenblutung (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Lebertoxizität (PT)</i>	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (12,5)	3 (6,4)	2 (13,3)	_h	_h	7 (5,7)
<i>Sepsis (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>neutropenische Sepsis (PT)</i>	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>bakterielle Sepsis (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Bronchopulmonale Aspergillose (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Pneumonie (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 ^{a, b, c} N = 8	PR001-CLN-002 ^{b, d} N = 47	PR001-CLN-003 ^{b, e} N = 15	PR001-CLN-006 ^{b, f} N = 44	PR001-CLN-0017 ^b N = 9	gepoolte Analyse ^{b, e, g} N = 123
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>metabolische Azidose (PT)</i>	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	1 (12,5)	4 (8,5)	_h	_h	_h	_h
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>	1 (12,5)	4 (8,5)	_h	_h	_h	_h
Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Appendektomie (PT)</i>	1 (12,5)	_h	_h	_h	_h	_h
Gefäßerkrankungen (SOC)	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Kreislaufkollaps (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
Herzerkrankungen (SOC)	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h
<i>Herzinsuffizienz (PT)</i>	_h	_h	1 (6,7)	_h	_h	_h

a: Ausgeschlossen sind folgende krankheitsspezifische UEs: Progression der Erkrankung, Progression eines bösartigen Neoplasmas, toxische Nephropathie, Proteinurie, Nierenerkrankung und Nierenversagen
b: Ein Patient mit mehreren UE innerhalb einer SOC wird nur einmal gezählt.
c: Jedes Ereignis, dessen Beginn von der ersten Glucarpidase-Dosis oder mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftritt, geht nicht in die Bewertung ein.
d: Ereignisse, die bekanntermaßen vor der ersten Glucarpidase-Dosis begannen, sich aber nicht verschlimmerten, oder nicht mit Glucarpidase zusammenhängende Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, werden nicht in die Zusammenfassung aufgenommen. Ereignisse mit unbekanntem Anfangsdatum werden in die Zusammenfassung aufgenommen.
e: In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.
f: Alle Ereignisse mit dem Ergebnis „Tod aufgrund eines Ereignisses“ sind in der Zusammenfassung enthalten.
g: UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
h: Dieses Ereignis trat bei < 5 % der Patienten in der jeweiligen Studie bzw. in der gepoolten Analyse auf.

Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die häufigsten ($\geq 5\%$) SUE traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (8,9 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (9,8 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (5,7 %), „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (6,5 %), „Untersuchungen“ (12,2 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (5,7 %) sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5,7 %) auf (Tabelle 4-94). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Detalldarstellung der UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

Tabelle 4-95: Ergebnisse zur „Detalldarstellung der UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

SOC/PT	Ereignis n (%) ^a					
	PR001-CLN-001 ^b N = 8	PR001-CLN-002 N = 47	PR001-CLN-003 N = 15	PR001-CLN-006 N = 44	PR001-CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^c N = 123
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1 (12,5)	2 (4,3)	-	6 (13,6)	-	9 (7,3)
<i>Tod (PT)</i>	1 (12,5)	-	-	3 (6,8)	-	4 (3,3)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	-	2 (4,3)	-	2 (4,5)	-	4 (3,3)
<i>Multiorganversagen (PT)</i>	-	-	-	1 (2,3)	-	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (12,5)	2 (4,3)	1 (6,7)	-	-	4 (3,3)
<i>Sepsis (PT)</i>	-	1 (2,1)	-	-	-	1 (0,8)
<i>neutropenische Sepsis (PT)</i>	1 (12,5)	-	-	-	-	1 (0,8)
<i>bakterielle Sepsis (PT)</i>	-	-	1 (6,7)	-	-	1 (0,8)
<i>toxisches Schock-Syndrom (PT)</i>	-	1 (2,1)	-	-	-	1 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	1 (12,5)	2 (4,3)	-	-	-	3 (2,4)
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>	1 (12,5)	2 (4,3)	-	-	-	3 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (12,5)	-	-	-	-	1 (0,8)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	1 (12,5)	-	-	-	-	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	-	-	-	-	1 (11,1)	1 (0,8)
<i>Leberversagen (PT)</i>	-	-	-	-	1 (11,1)	1 (0,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Ereignis n (%) ^a					
	PR001-CLN-001 ^b N = 8	PR001-CLN-002 N = 47	PR001-CLN-003 N = 15	PR001-CLN-006 N = 44	PR001-CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^c N = 123
Gefäßberkrankung (SOC)	-	-	1 (6,7)	-	-	1 (0,8)
<i>Kreislaufkollaps (PT)</i>	-	-	1 (6,7)	-	-	1 (0,8)
Herzerkrankungen (SOC)	-	1 (2,1)	-	-	-	1 (0,8)
<i>Arrhythmie (PT)</i>	-	1 (2,1)	-	-	-	1 (0,8)
<p>a: Ein Patient mit mehreren UE innerhalb einer SOC wird nur einmal gezählt. b: In der Studie PR001-CLN-001 führten zwei Ereignisse nach SOC zum Tod. c: In der Studie PR001-CLN-003 stehen in der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Patienten zur Verfügung. Bei einem Patienten in der Target-Population lag kein Nachweis eines Follow-ups vor. Aus diesem Grund liegen die Daten für die gepoolte Analyse ebenfalls nur für 123 von 124 Patienten vor.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Bei neun Patienten (7,3 %), führten in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ Ereignisse zum Tod. Dies war bei vier Patienten (3,3 %) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, bei drei Patienten (2,4 %) in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, und bei jeweils einem Patienten (0,8 %) in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Gefäßerkrankung“ sowie „Herzerkrankungen“ ebenso der Fall (Tabelle 4-95). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-96: Ergebnisse zur „Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

Typ/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 N = 8	PR001-CLN-002 ^a N = 47	PR001-CLN-003 N = 15	PR001-CLN-006 ^{a, b} N = 44	PR001-CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^{a, b} N = 91
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Hypersensitivitätsreaktion Typ I	Nicht zutreffend	3 (6,4)	Nicht zutreffend	3 (6,8)	Nicht zutreffend	6 (6,6)
<i>Wärmegefühl (PT)</i>		2 (4,3)		1 (2,3)		3 (3,3)
<i>Flush (PT)</i>		2 (4,3)		3 (6,8)		5 (5,5)
<i>Dyspnoe (PT)</i>		1 (2,1)		-		1 (1,1)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>		-		1 (2,3)		1 (1,1)
<i>Paraesthesie (PT)</i>		-		1 (2,3)		1 (1,1)
<i>Paraesthesie Oral (PT)</i>		-		1 (2,3)		1 (1,1)
<i>Ausschlag (PT)</i>		-		1 (2,3)		1 (1,1)
Hypersensitivitätsreaktion Typ II		-		-		-
Hypersensitivitätsreaktion Typ III		2 (4,3)		-		2 (2,2)
<i>dermatologische Untersuchung anomal (PT)</i>	1 (2,1)	-	1 (1,1)			
<i>interstitielle Lungenerkrankung (PT)</i>	1 (2,1)	-	1 (1,1)			
<p>a: Alle PTs sind prädefinierte Überempfindlichkeitsereignisse und jedes Ereignis wurde überprüft. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben Hypersensitivitätsreaktionstyps wird nur einmal für den Hypersensitivitätsreaktionstyp gewertet.</p> <p>b: Patienten mit unbekanntem Datum des Auftretens der Hypersensitivitätsreaktion werden mitgezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Bei sechs von insgesamt 91 Patienten (6,6 %) traten UE von besonderem Interesse in der Kategorie „Hypersensitivitätsreaktion Typ I“ auf. Es handelt sich dabei bei drei Patienten (3,3 %) um Wärmegefühl, bei fünf Patienten (5,5 %) um Flush sowie bei jeweils einem Patienten (1,1 %) um Dyspnoe, Kopfschmerz, Paraesthesie, orale Paraesthesie sowie um Ausschlag. Ein UE von besonderem Interesse in der Kategorie „Hypersensitivitätsreaktion Typ II“ trat bei keinem Patienten auf, in der Kategorie Hypersensitivitätsreaktion Typ III trat bei zwei Patienten (2,2 %) ein Ereignis auf. Dabei handelt es bei einem Patienten (1,1 %) um anomale dermatologische Untersuchungen sowie bei einem weiteren Patienten (1,1 %) um eine interstitielle Lungenerkrankung (Tabelle 4-96). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Detalldarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)

Tabelle 4-97: Ergebnisse zur „Detalldarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Wide-Target-Population (Safety-Population)

Typ/PT	Ereignis n (%)					
	PR001-CLN-001 N = 8	PR001-CLN-002 ^a N = 47	PR001-CLN-003 N = 15	PR001-CLN-006 ^{a,b} N = 44	PR001-CLN-0017 N = 9	gepoolte Analyse ^{a,b} N = 91
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
Hypersensitivitätsreaktion Typ I	Nicht zutreffend	-	Nicht zutreffend	1 (2,3)	Nicht zutreffend	1 (1,1)
<i>Flush (PT)</i>		-		1 (2,3)		1 (1,1)
Hypersensitivitätsreaktion Typ II		-		-		-
Hypersensitivitätsreaktion Typ III		1 (2,1)		-		1 (1,1)
<i>Dermatologische Untersuchung anomal (PT)</i>		1 (2,1)		-		1 (1,1)
<p>a: Alle PTs sind prädefinierte Überempfindlichkeitsereignisse und jedes Ereignis wurde überprüft. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben Hypersensitivitätsreaktionstyps wird nur einmal für den Hypersensitivitätsreaktionstyp gewertet.</p> <p>b: Patienten mit unbekanntem Datum des Auftretens der Hypersensitivitätsreaktion werden mitgezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (19).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Bei einem von 91 Patienten (1,1 %) trat ein UE von besonderem Interesse in der Kategorie „Hypersensitivitätsreaktion Typ I“ mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auf. Dabei handelt es sich um Flush. Des Weiteren trat bei einem Patienten (1,1 %) ein UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 in der Kategorie „Hypersensitivitätsreaktion Typ III“, dermatologische Untersuchungen anomal (PT), auf. Kein UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 trat in der Kategorie „Hypersensitivitätsreaktion Typ II“ auf (Tabelle 4-97). Die Ergebnisse der Narrow-Target-Population bestätigen diese Ergebnisse (Anhang 4-G).

Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse

Es traten keine SUE von besonderem Interesse auf.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Gemäß Anlage II.1 zum fünften Kapitel der VerFO des G-BA (Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards, Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (67). Darüber hinaus ist eine Darstellung von Subgruppen nicht aussagekräftig, da aufgrund des einarmigen Studiendesigns kein statistischer Nachweis einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Subgruppen erfolgen kann. Aus den genannten Gründen wurde auf einer Darstellung von Subgruppen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
PR001-CLN-001	Studienprotokoll (3)
	Statistischer Analyseplan (9)
	Studienbericht (14)
	Statistische Nachberechnungen (19)
	Publikationen zur Studie: Widemann et al. 2014 (24), Schwartz et al. 2007 (74)
	Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT00219791 (70), ICTRP Search Portal: NCT00219791 (71)
PR001-CLN-002	Studienprotokoll (4)
	Statistischer Analyseplan (10)
	Studienbericht (15)
	Statistische Nachberechnungen (19)
	Publikationen zur Studie: Widemann et al. 2014 (24), Widemann et al. 2010 (60), Saland et al. 2002 (75) Widemann et al. 1997 (76), Widemann et al. 1995 (77)
	Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT00001298 (72), ICTRP Search Portal: NCT00001298 (73)
PR001-CLN-003	Studienprotokoll (5)
	Statistischer Analyseplan (11)
	Studienbericht (16)
	Statistische Nachberechnungen (19)
	Publikationen zur Studie: Widemann et al. 2014 (24), Buchen et al. 2005 (78), Krause et al. 2002 (79)

Studie	Quellen
PR001-CLN-006	Studienprotokoll (6)
	Statistischer Analyseplan (12)
	Studienbericht (17)
	Statistische Nachberechnungen (19)
	Publikationen zur Studie: Widemann et al. 2014 (24), Green et al. 2009 (80), Snyder et al. 2007 (81)
PR001-CLN-017	Studienprotokoll (7)
	Statistischer Analyseplan (13)
	Studienbericht (18)
	Statistische Nachberechnungen (19)
	Registereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT00634504 (68), ICTRP Search Portal: NCT00634504 (69)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Glucarpidase handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung konnte bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken sowie in der bibliographischen Literaturrecherche keine RCT-Studie eingeschlossen werden, weshalb die Suche auch auf nicht randomisierte vergleichende Studien bzw. weitere Untersuchungen ausgeweitet wurde. In dieser Suche wurden die fünf Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 identifiziert und eine gepoolte Analyse der Zulassungsstudien zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Glucarpidase herangezogen.

Bei den Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 handelt es sich um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate Use Studien (3-6). Bei der Studie PR001-CLN-017 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie (7). In allen Studien wurde Glucarpidase im Rahmen einer Notfallbehandlung verabreicht.

Die Methodik der fünf Zulassungsstudien entspricht internationalen Standards der GCP. Die Studien wurde anhand des TREND-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Studiendokumente Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 herangezogen (3-7, 9-18) und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen des Studienprogramms zu Glucarpidase nicht erhoben. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt.

Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapiealternative, des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sowie der ethischen Problematik einer Placebo-Randomisierung bei einer akuten, lebensbedrohlichen Situation, wurde ein einarmiges bzw. nicht randomisiertes vergleichendes klinisches Studiendesign für die fünf Zulassungsstudien gewählt, welches auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Glucarpidase anerkannt wurde. Die vorgelegten Nachweise stellen die bestmögliche klinische Evidenz im Anwendungsgebiet dar und ermöglichen die Ableitung des Zusatznutzens für Glucarpidase auf Basis der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht (1). Basierend auf dem Orphan Drug-Status gilt medizinische Zusatznutzen von Glucarpidase im genannten Anwendungsgebiet durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Glucarpidase erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte einer gepoolten Analyse der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017.

Um die Anforderungen der Verfo zu erfüllen, wurden die Studienpopulationen für die gepoolte Analyse entsprechend der Zulassung von Glucarpidase zugeschnitten und umfassen nur Patienten, bei denen vor der Verabreichung von Glucarpidase eine dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination vorlag und die mit einer einmaligen Dosis der Zulassungs-konformen Dosierung von 50 U/kg (Spanne: 48 - 52 U/kg) Glucarpidase behandelt wurden (Wide-Target-Population). Die Daten der konservativen Narrow-Target-Population, die neben einer verzögerten MTX-Elimination zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, werden supportiv in Anhang 4-G dargestellt.

Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studien ist in Tabelle 4-98 wiedergegeben. Zudem wurde in diesen Tabellen das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bewertet.

Tabelle 4-98: Ausmaß des Zusatznutzens von Glucarpidase

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens	
Nutzendimension Mortalität						
Gesamtüberleben						
Wide-Target-Population (Safety-Population)						
gepoolte Analyse	N = 124 alle Todesfälle n (%): 19 (15,3) Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 11 (8,9) Todesfälle > 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung n (%): 5 (4,0) unbekannter Todeszeitpunkt n (%): 3 (2,4)				nicht quantifizierbar	
Nutzendimension Morbidität						
Klinisch relevante Reduktion^a (CIR) der MTX-Konzentration						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55 Patienten mit CIR der MTX-Konzentration: n (%) [95 %-KI ^b]: 33 (60,0) [46,8; 71,9] Zeit ^c bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l (Stunden): n = 51 Median (Min; Max): 0,25 (0,2; 192,0)				nicht quantifizierbar	
Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline^d (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 55					nicht quantifizierbar
	N ^e	Zeitpunkt	Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (µmol/l) (Median, Min; Max)	prozentuale Veränderung zu Baseline ^d (%) (Median, Min; Max)	
	50	Baseline	12,80 (0,05; 500,44)	-	-	
	47	15 Min.	13,30 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,84 (-99,84; 6840,00)	
	18	8 Tage	41,30 (0,05; 500,44)	0,19 (0,05; 0,62)	-99,49 (-99,93; 174,00)	
	50	erste Konz. Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,17 (0,01; 10,99)	-98,79 (-99,84; 6840,00)	
	50	Peak Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,52 (0,05; 10,99)	-96,68 (-99,39; 6840,00)	
50	Nadir Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,05 (0,00; 3,85)	-99,22 (-100,00; 0,00)		

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)				Ausmaß des Zusatznutzens	
50	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	12,80 (0,05; 500,44)	0,18 (0,05; 3,85)	-98,85 (-99,99; 174,00)		
Rebound^f der MTX-Konzentration (µmol/l)						
Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population)						
gepoolte Analyse	N = 47				nicht quantifizierbar	
	Absoluter Anstieg ^g der MTX-Konzentration gegenüber dem niedrigsten (Nadir)-Wert n (%): 11 (23,4) > 1 - ≤ 2 µmol/l n (%): 5 (10,6) > 2 - ≤ 5 µmol/l n (%): 4 (8,5) > 5 - ≤ 10 µmol/l n (%): 2 (4,3) > 10 µmol/l n (%): 0 (0,0) Median (Min; Max) (µmol/l): 2,49 (1,050; 8,070) Mediane (Min; Max) Zeit ^h bis zum Rebound der MTX-Konzentration: 63,27 Stunden (12,00; 107,67)					
Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline						
Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population)						
gepoolte Analyse	N = 112				nicht quantifizierbar	
	N ⁱ	Zeitpunkt	Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)	Post-Baseline (mg/dl) (Median, Min; Max)		Veränderung zu Baseline ^j (mg/dl) (Median, Min; Max)
	105	Prä-MTX IV	0,70 (0,2; 2,2)	-		-
	111	Baseline	2,10 (0,5; 6,9)	-		-
	111	Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,00 (0,5; 7,7)		0,00 (-1,8; 2,2)
	51	Tag 10	2,30 (0,7; 5,9)	1,31 (0,2; 8,3)		-0,60 (-3,6; 2,5)
	41	Tag 11	2,40 (0,7; 5,9)	1,20 (0,2; 10,3)		-0,70 (-3,7; 4,4)
	67	Tag 15	2,10 (0,7; 6,9)	1,10 (0,2; 9,2)		-0,80 (-5,2; 3,3)
	36	Tag 22	2,30 (0,7; 5,4)	0,98 (0,3; 3,5)		-1,21 (-4,2; 1,0)
	111	höchster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	2,10 (0,5; 12,4)		0,02 (-1,5; 8,4)
111	niedrigster Wert Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,1; 7,3)	-0,90 (-5,2; 1,4)		

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)			Ausmaß des Zusatznutzens
111	letzte Bewertung Post- Glucarpidase	2,10 (0,5; 6,9)	0,90 (0,3; 9,2)	-0,84 (-5,2; 7,0)
Nutzendimension Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Wide-Target-Population (Safety-Population)				
gepoolte Analyse	N = 123 jegliche UE ^k n (%): 107 (87,0) nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) ^k n (%): 26 (21,1) schwere UE (CTCAE ≥ 3) ^k n (%): 78 (63,4) schwere UE (CTCAE ≥ 3 oder unbekannt) ^k n (%): 86 (69,9) SUE n (%): 53 (43,1) UE, die zum Tod führen n (%): 19 (15,4) UE von besonderem Interesse ^l n (%): 8/91 (8,8) UE von besonderem Interesse ^l (CTCAE ≤ 2) ^k n (%): 1/91 (1,1) UE von besonderem Interesse ^l (CTCAE ≥ 3) ^k n (%): 2/91 (2,2) UE von besonderem Interesse (unbekannter Schweregrad) ^l n (%): 5/91 (5,5) SUE von besonderem Interesse ^l n (%): 0/91 (0,0)			nicht quantifizierbar
<p>a Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration (zentrale HPLC-Methode) ist definiert als eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum, die in allen Proben Post-Glucarpidase auf ≤ 1 µmol/l gesunken ist.</p> <p>b: KI nach der Newcombe und Altman Methode.</p> <p>c: Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l wird berechnet von dem Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration, die ≤ 1 µmol/l ist, mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen ≤ 1 µmol/l.</p> <p>d: Baseline ist die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase.</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline errechnet als: $\frac{((\text{Bewertung nach Glucarpidase} - \text{Baseline}) / \text{Baseline}) \times 100}{}$</p> <p>e: Anzahl der Patienten, die einen Baseline und Post-Baseline-Wert für diesen Zeitpunkt hatten.</p> <p>f: Ein Rebound wurde wie folgt definiert: Nach einer Abnahme der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ist nach einem erneuten Anstieg die MTX-Konzentration mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um > 1 µmol/l höher als der niedrigste (Nadir)-Wert.</p> <p>g: Absoluter Anstieg ist der maximale Anstieg der MTX-Konzentration gegenüber der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase.</p> <p>h: Die Zeit bis zum Rebound ist die Zeit von der ersten Glucarpidase-Dosis bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die MTX-Konzentration die Rebound-Kriterien erfüllte.</p> <p>i: Anzahl der Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.</p> <p>j: Veränderung zu Baseline errechnet als: Post-Glucarpidase-Bewertung – Baseline. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis Glucarpidase</p> <p>k: Basierend auf den Einzelstudien, wurde zur Schweregradeinstufung der UEs in den Einzelstudien PR001-CLN-01 und PR001-CLN-03 der WHO-Toxizitätsgrad verwendet. Für Studie PR001-CLN-002 wurde vor dem 16. Juli 2003 CTCAE Version 2 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. Nach dem 16. Juli 2003 für Studie PR001-CLN-002 und für die Studien PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 wurde CTCAE Version 3 für die Schweregradeinstufung der UEs verwendet. UE, die nicht im Zusammenhang mit Glucarpidase stehen und mehr als 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>				

Studie	Ergebnisse Glucarpidase (einmalig 50 U/kg Körpergewicht)	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>I: UE von besonderem Interesse wurden nur in Studie PR001-CLN-002 und PR001-CLN-006 erhoben. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse beziehen sich deshalb nur auf 91 Patienten und nicht auf 123 Patienten. Quelle: Statistische Nachberechnungen (19). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Nachfolgend werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der gepoolten Analyse der Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 unter Berücksichtigung krankheitsrelevanter Aspekte und der therapeutischen Bedeutung näher diskutiert, um folglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Glucarpidase abzuleiten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Zulassungsstudien von Glucarpidase im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Wide-Target-Population (Safety-Population) verstarben in der gesamten Nachverfolgungszeit 19 von 124 Patienten (15,3 %). 14 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung von Glucarpidase oder verstarben zu einem unbekanntem Zeitpunkt (8,9 % bzw. 2,4 %). Fünf Patienten verstarben nachdem mehr als 30 Tage nach der Verabreichung von Glucarpidase vergangen waren (4,0 %) (Tabelle 4-98).

Fazit zum Gesamtüberleben

Mortalität ist per Definition (8, 40) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant zu bewerten und stellt bei Patienten mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, die potenziell lebensbedrohlich sein kann, einen der wichtigsten Endpunkte dar.

In einer in den USA durchgeführten Krankenkassendatenanalyse aus dem Jahr 2019 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 je 3,3 %, 13,3 % und 16,7 % gegenüber 51 %, 35 % und 59 % deutlich niedriger als bei Patienten, die eine Dialyse erhielten (26). Die in diesem Dossier dargestellten deskriptiven Raten an Todesfällen mit insgesamt 15,3 % bestätigen die Ergebnisse der Krankenkassenanalyse. Mit Glucarpidase steht erstmals eine zielgerichtete Notfallbehandlung zur Verfügung, die das Gesamtüberleben im Vergleich zu dem Einsatz von Dialyseverfahren deutlich verlängern kann. Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse, wird trotz eines besseren Gesamtüberlebens, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

Eine klinisch relevante Reduktion (CIR) gilt als dann erreicht, wenn bei einem Patienten die Plasma- oder Serum-MTX-Konzentration in allen nach der Verabreichung von Glucarpidase entnommenen Proben $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ ist (14-17).

33 von 55 Patienten (60,0 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) erreichten eine klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Die mediane Zeit bis zur ersten MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ nach der Verabreichung von Glucarpidase betrug 15 Minuten bzw. 0,25 Stunden (Spanne: 0,2 - 192,0 Stunden) (Tabelle 4-98).

Fazit zur klinisch relevanten Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

Kommt es im Rahmen einer HD-MTX-Therapie zu einer verzögerten MTX-Elimination oder einer MTX-Toxizität ist der Patient einer potenziell lebensbedrohlichen Notfallsituation ausgesetzt. Eine längere Exposition mit einer hohen lokalen und/oder hohen systemischen MTX-Konzentrationen kann zu Nieren- und Gewebsschäden führen und/oder eine lebensbedrohliche, systemische Toxizität auslösen (20, 21, 50). Erhöht sich aufgrund eines chronischen Nierenversagens die MTX-Konzentration im Blutplasma, kann es zu einer Myelosuppression, Mukositis (orale und gastrointestinale), Hepatotoxizität, Neurotoxizität und in schweren Fällen zu einem Multiorganversagen kommen (21, 23, 50).

In Deutschland ist derzeit keine spezifische Therapie zur Behandlung einer systemisch toxischen MTX-Konzentration zugelassen. Zur Therapie bei stark erhöhten, systemischen MTX-Konzentrationen stehen ausschließlich mechanische Filtrations- und Dialysetechniken sowie Therapie-begleitende Maßnahmen zur Verfügung.

Veröffentlichte Ergebnisse von Patienten mit einer MTX-Toxizität, bei denen dialytische bzw. extrakorporale Verfahren zur Senkung des MTX-Spiegels eingesetzt werden, zeigen, dass die MTX-Konzentration nicht ausreichend oder erst nach einem langen Zeitraum gesenkt werden kann (21, 22, 82, 83). Versuche, MTX durch Hämodialyse zu extrahieren, führen zu einer vorübergehenden, geringen Abnahme der Plasmakonzentration von MTX, sodass eine kombinierte oder wiederholte Anwendung erforderlich ist, um die MTX-Konzentration wirksam zu senken. Die Peritonealdialyse allein führt nur zu einer minimalen Abnahme der MTX-Plasmakonzentration (21). High-Flux-Hämodialyse ist die wirksamste Methode zur extrakorporalen Entfernung von MTX, erfordert aber tägliche Behandlungen über einen Zeitraum von fünf bis sechs Tagen (vier bis sechs Stunden pro Sitzung) (25).

Wird durch Glucarpidase bei den Patienten eine CIR erreicht, also eine dauerhafte Senkung der MTX-Konzentration auf $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ wird das Risiko einer schweren MTX-Toxizität stark reduziert (9-12). Die Ergebnisse der gepoolten Analyse der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) verdeutlichen die schnelle und gute Wirksamkeit von Glucarpidase, da 60 % aller Patienten eine CIR erreichten und die mediane Dauer bis zum Erreichen der CIR nur 15 Minuten betrug. Somit steht mit Glucarpidase erstmals eine Therapie zur Verfügung, die toxische MTX-Konzentrationen innerhalb kürzester Zeit klinisch relevant unter $1 \mu\text{mol/l}$ reduzieren kann.

Die Reduktion der potenziell lebensbedrohlich hohen MTX-Konzentration geht mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden einher. Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse wird, trotz einer schnellen und klinisch relevanten Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

Die mediane MTX-Konzentration zu Baseline für die Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) betrug $12,80 \mu\text{mol/l}$. Innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung von Glucarpidase fiel der mediane Wert auf $0,17 \mu\text{mol/l}$ (Spanne: $0,01 - 10,99 \mu\text{mol/l}$) und blieb bis zur letzten Messung an Tag 8 unter $1,0 \mu\text{mol/l}$. Damit ergibt sich eine mediane prozentuale Veränderung der ersten Konzentrationsmessung gegenüber Baseline von mehr als -98 %. Bis zur letzten Messung an Tag 8 blieb die Reduktion der MTX-Konzentration konstant bei mindestens 97 % bestehen (Tabelle 4-98).

Fazit zur Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline

Bei der MTX-Toxizität besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration und der Expositionsdauer. Der Schweregrad der MTX-Toxizität ist direkt proportional zur Dauer der MTX-Exposition und wird nicht allein durch die Überschreitung der kritischen Konzentrationsschwelle bestimmt (55-58). Um schwere bzw. lebensbedrohliche Folgen zu vermeiden, muss eine schnelle Reduktion der MTX-Konzentration erreicht werden.

Durch den raschen Abbau von MTX durch Glucarpidase, welches durch die Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline gemessen werden kann, wird sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Exposition gegenüber zirkulierendem MTX deutlich verringert, was auch anhand der Daten der gepoolten Analyse der Wide-Target-Population gezeigt werden konnte. Nach bereits 15 Minuten reduzierte sich die MTX-Konzentration um 98 %. Diese Reduktion konnte zudem nachhaltig über alle Messungen bis Tag 8 beobachtet werden. Das Risiko des Patienten, eine langanhaltende Nierenschädigung oder eine schwere MTX-Toxizität zu erleiden, wird durch Glucarpidase somit stark reduziert.

Die Reduktion der potenziell lebensbedrohlich hohen MTX-Konzentration geht mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden einher. Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse, wird trotz einer langanhaltenden Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Rebound der MTX-Konzentration

Sollte nach einer Abnahme der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase die MTX-Konzentration erneut ansteigen und mindestens doppelt so hoch wie die niedrigste (Nadir)-MTX-Konzentration und um $> 1 \mu\text{mol/l}$ höher als der niedrigste (Nadir)-Wert sein, so wurde dieser Anstieg der MTX-Konzentration als Rebound definiert.

Bei 11 von 47 Patienten (23,4 %) in der Wide-Target-Population (zentrale MTX-HPLC-Population) kam es nach Abnahme und Erreichen der niedrigsten (Nadir)-MTX-Konzentration Post-Glucarpidase zu einem erneuten Anstieg der MTX-Konzentration (Rebound) im Median auf einen absoluten Wert von $2,49 \mu\text{mol/l}$ (Spanne: $1,050 - 8,070 \mu\text{mol/l}$). Die mediane Zeit zum Rebound betrug $63,27$ Stunden (Spanne: $12,00 - 107,67$ Stunden) (Tabelle 4-98)

Fazit zum Rebound der MTX-Konzentration

Eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen gehören zu den primären Faktoren, die das Ausmaß der systemischen Toxizität, Gewebeschäden und potenzieller Langzeitfolgen bestimmen (20, 21, 50). Grundlegendes Ziel bei der Therapie von MTX-Toxizitäten besteht darin die MTX-Konzentration möglichst zügig zu senken und auf einem tolerierbaren Spiegel zu halten. Erreichen MTX-Konzentrationen durch einen Rebound erneut ein kritisches Niveau, so erhöht sich daraus folgend die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen.

Die bisher einzigen in Deutschland zur Verfügung stehenden Methoden, einer drohenden MTX-Toxizität zu begegnen, sind die Anwendung mechanischer Verfahren wie High-Flux-Hämodialyse oder Hämodiafiltration. Nach dem Einsatz dieser mechanischen Verfahren zur Elimination anhaltend hoher MTX-Konzentration kann nach Beendigung der Behandlungen ein Rebound der MTX-Konzentration auftreten. Der Wiederanstieg der MTX-Konzentration nach dialytischen Verfahren kann im Bereich von $10 - 221 \%$ der MTX-Konzentration nach der Dialyse und im Bereich von $90 - 100 \%$ des MTX-Spiegels vor dem Verfahren liegen (21). Hämodialytische Verfahren sind zur MTX-Elimination daher suboptimale Behandlungsmethoden und erfordern wiederholte Behandlungsanwendungen, um eine anhaltende Senkung der MTX-Konzentrationen zu erreichen. Zusätzlich kann sich durch den Rebound und den wiederholten Einsatz eines dialytischen Verfahrens die Fortsetzung und somit der Behandlungserfolg der häufig lebensrettenden Krebstherapie verzögern (59).

Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass das Ausmaß und die Häufigkeit des Rebound-Effekts unter Behandlung mit Glucarpidase gegenüber anderen Methoden deutlich reduziert ist und von keinem Patienten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit MTX-Werten aufgrund eines Rebounds unter Glucarpidasebehandlung berichtet wird (24, 29, 61).

Das Risiko des Patienten, durch einen Rebound der MTX-Konzentration verursachte, Komplikationen mit langanhaltenden Schädigungen zu erleiden, wird unter der Behandlung mit Glucarpidase stark reduziert, was mit der Vermeidung von Langzeitschäden und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes einhergeht.

Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse, wird trotz der guten Daten zum Rebound der MTX-Konzentration, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

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

Patienten in der Wide-Target-Population (Renal-Evaluable-Population) zeigten eine mediane Veränderung der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline von -0,84 mg/dl (Spanne: -5,2 - 7,0 mg/dl) zum Zeitpunkt der letzten Bewertung nach der Gabe von Glucarpidase. Der mediane Baseline-sCr-Wert betrug 2,10 mg/dl (Spanne: 0,5 - 6,9 mg/dl) und der mediane sCr-Wert der letzten Bewertung nach der Glucarpidase-Dosis betrug 0,90 mg/dl (Spanne: 0,3 - 9,2mg/dl) (Tabelle 4-98).

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der sCr-Werte mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt korreliert (27, 28). Im Rahmen einer HD-MTX-Therapie kann ein lebensbedrohliches HD-MTX-induziertes AKI auftreten (29). Dabei ist die Mehrzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zunächst asymptomatisch. Grundsätzlich sind Patienten mit dem höchsten Schweregrad eines AKI und entsprechend stark erhöhten sCr-Werten dem größten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kongestivem Herzversagen ausgesetzt (28). Das Auftreten eines AKI ist zudem mit der Genese für eine CKD und einer ESRD verbunden. Die Stabilisierung und Reduktion des sCr-Wertes ist durch die Korrelation mit auftretendem AKI, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen daher als zentraler Parameter zu bewerten, um renale Langzeitschäden zu vermeiden. Physiologische sCr-Werte liegen zwischen 0,2 - 1,4 mg/dl, wobei diese je nach Alter und Geschlecht variieren können (66). Bei einer Therapie mit Glucarpidase liegen die sCr-Werte zehn Tage nach Verabreichung bereits nur noch bei einem Wert von 1,31 mg/dl (Spanne: 0,2 - 8,3 mg/dl) und reduzieren sich bis Tag 22 auf 0,98 m/dl (Spanne: 0,3 - 3,5 mg/dl) (Tabelle 4-98). Die Reduktion der sCr-Werte verdeutlicht eine verbesserte Nierenfunktion. Zudem kann das Risiko für potenzielle Langzeitschäden, wie das Auftreten von AKI oder kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden. Die Reduktion der sCr-Werte geht somit mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten einher.

Aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse, wird trotz einer nachhaltigen Reduktion der sCr-Werte im Vergleich zu Baseline, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei 107 von 123 Patienten (87,0 %) in der Wide-Target-Population (Safety-Population) trat unter Behandlung mit Glucarpidase mindestens ein UE auf. Bei 26 Patienten (21,1 %) kam es zu nicht schweren UE (CTCAE ≤ 2) und bei 78 Patienten (63,4 %) zu schweren UE (CTCAE ≥ 3). Bei drei Patienten (2,4 %) war die Schwere des UE unbekannt. SUE traten bei 53 Patienten (43,1 %) auf. Bei 19 Patienten (15,4 %) führten UE zum Tod. UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen Typ I-III) traten mit 8,8 % (acht Patienten) nur selten auf. Bei einem Patienten (1,1 %) kam es zu einem UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE Grad ≤ 2 und zwei Patienten (2,2 %) hatten einen CTCAE Grad ≥ 3 . Bei keinem Patienten trat ein SUE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-98).

In Anbetracht der Krankheitsschwere der Patienten wurde bei der Darstellung der UE nicht differenziert, ob die aufgetretenen Ereignisse mit der Gabe der Studienmedikation assoziiert waren oder auf die zugrundeliegende Erkrankung zurückzuführen waren. Glucarpidase ist seit 2012 in den USA als Therapie zugelassen und wird seit ca. 15 Jahren in Europa im Rahmen von Compassionate Use Programmen verabreicht. Während dieser Zeit wurden keine besonderen Sicherheitssignale berichtet.

Mechanische Filtrations- und Dialysetechniken sind durch ihren invasiven Charakter und einer Vielzahl an Nebenwirkungen gekennzeichnet, denn insbesondere bei kritisch kranken Krebspatienten können hierdurch verstärkt Komplikationen wie z. B. Anämie, Herzstillstand, Thrombozytopenie, Blutungen an der Katheteraustrittsstelle oder Muskelkrämpfe auftreten (22).

Aufgrund des potenziell lebensbedrohlichen Zustandes des Patienten und der fehlenden Therapiealternativen für Patienten mit toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, weist Glucarpidase somit ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Für die Endpunkte zur Sicherheit ist aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Glucarpidase abzuleiten.

Die Ergebnisse der konservativen Narrow-Target-Population bestätigen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Wide-Target-Population (Anhang 4-G) und veranschaulichen somit die Robustheit der Daten der gepoolten Analyse.

Fazit zum Zusatznutzen von Glucapidase

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 (20).

Patienten mit stark erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen und verzögerter oder eingeschränkter MTX-Elimination, sowie bereits etabliertem AKI und systemischer Toxizität stehen nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung, die die potenziell lebensbedrohliche MTX-Konzentration entweder nur unzureichend oder erst nach einem langen Zeitraum senken. Insbesondere die invasiven Methoden, wie die mechanischen Dialyse- oder Filtrationsverfahren, führen bei den kritisch-kranken Krebspatienten zudem verstärkt zu Komplikationen und die Gefahr eines ausgeprägten Rebound-Effekts der MTX-Konzentration ist erhöht (21-24).

Mit Glucarpidase steht in Europa erstmals ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches eine zielgerichtete, schnelle und langanhaltende Senkung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bewirkt. Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus von Glucarpidase findet ein enzymatischer Abbau von MTX statt, der die MTX-Plasmakonzentrationen innerhalb von 15 min signifikant um > 95 % senkt. Anhand der im Dossier dargestellten Daten wird zudem verdeutlicht, dass eine einmalige Bolusinjektion von Glucarpidase die MTX-Plasmakonzentration nicht nur schnell, sondern auch langanhaltend senkt, sodass systemische Toxizität und langfristige Folgeschäden durch langanhaltend kritisch hohe MTX-Plasmakonzentrationen vermieden werden können. Dies hat auch eine reduzierte Mortalität zur Folge. Insgesamt zeigen sich deutliche Hinweise, dass Glucarpidase gegenüber Calciumfolinat-Rescue und mechanische Methoden wesentlich schneller zum Therapieerfolg führt.

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

Die nach Spaltung von MTX entstandenen Metabolite DAMPA und Glutamat werden in erster Linie über die Leber und Galle ausgeschieden, was die Eliminierung von MTX auch bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität ermöglicht. Bei einer Therapie mit Glucarpidase wird die Nierenfunktion innerhalb von zwei Wochen wiederhergestellt und renale Langzeitschäden können reduziert werden. Darüber hinaus zeigen Daten aus der Literatur, dass sich die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die des Krankenhausaufenthalts signifikant verkürzt (26).

Glucarpidase weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und ist seit 2012 in den USA als Therapie zugelassen und wird seit ca. 15 Jahren in Europa im Rahmen von Compassionate Use Programmen verabreicht. Während dieser Zeit wurden keine besonderen Sicherheitssignale berichtet.

Der medizinische Bedarf für Glucarpidase spiegelt sich ebenfalls im aktuellen NUB-Antrag der DGHO aus dem Jahr 2021 wider. So wird Glucarpidase von der DGHO als „ultima ratio zum Senken eines nephrotoxischen MTX-Spiegels“ angesehen, „nachdem alle anderen prophylaktischen Maßnahmen versagt haben“. Trotz fehlender Zulassung wird Glucarpidase zudem als „Behandlungs-Standard“ betrachtet und „seit mindestens 10 Jahren“ in Deutschland „von allen Zentren eingesetzt“ (31).

In der gegenwärtigen Leitlinie zur Behandlung von Osteosarkomen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wird der Einsatz von Glucarpidase bei massiver MTX-Ausscheidungsstörung empfohlen (32). 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 Osteosarkomen die Anwendung von Glucarpidase bei toxischen MTX-Werten und verzögerter Elimination (33-37).

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Verringerung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern, Studienergebnisdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA nach RCT, die Glucarpidase in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation (Verringerung der toxischen MTX-Plasmakonzentration bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht) untersuchen, konnten keine relevanten Publikationen bzw. RCT-Studien identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden im vorliegenden Dossier auch weitere Untersuchungen bzw. Studien eines geringeren Evidenzgrades als RCT eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1). Es liegen vier einarmige klinische Studien und eine nicht randomisierte vergleichende Studie im Anwendungsgebiet vor, welche die prädefinierten Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen erfüllen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Toxizität aufgrund von HD-MTX-Therapien ist ein medizinischer Notfall, der auch bei optimaler medizinischer Behandlung auftritt. Durch den seltenen und unvorhersehbaren Charakter dieser Erkrankung sind Studien in vorher festgelegten klinischen Studienzentren mit kontrollierten Gruppen kaum durchführbar. In den dargelegten klinischen Wirksamkeitsstudien wurden Patienten nur dann registriert, wenn ihr Arzt der Ansicht war, dass der mögliche Nutzen einer Glucarpidase-Behandlung die Risiken einer experimentellen und nicht zugelassenen Behandlung überwiegt. In der Praxis bedeutet dies, dass viele Patienten erst dann für die zulassungsrelevanten Studien registriert wurden, als sie bereits eine schwere Toxizität aufwiesen oder zu entwickeln drohten. Für diese Patienten war es essenziell eine schnelle Behandlung zu erhalten, da eine längere Exposition gegenüber MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen die primären Faktoren sind, die das Ausmaß der systemischen Toxizität und der Gewebeschäden bestimmen.

Zudem gibt es gegenwärtig keine alternativen Behandlungsmethoden, die die MTX-Plasmakonzentration rapide und signifikant senken können. Somit stellt Glucarpidase für diese Patienten das Ultima Ratio dar, wenn alle anderen prophylaktischen Maßnahmen versagt haben. Vorhandene Methoden sind vor allem bei hohen MTX-Plasmakonzentrationen ineffektiv, oder durch einen sehr zeitaufwändigen und invasiven Charakter gekennzeichnet. Aus ethischer Sicht war es bei den nephrotoxischen und potenziell tödlichen MTX-Plasmakonzentrationen zudem nicht vertretbar, Studien mit einer unbehandelten Placebo-Kontrollgruppe zu beginnen. Aus diesen Gründen war es nicht möglich Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) für die in diesem Dossier zu beantwortende Fragestellung vorzulegen. Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. German Multicenter Study for the Treatment of Adult ALL (GMALL). Studienprotokoll - PR001-CLN-001: STUDY OF RECOMBINANT CARBOXYPEPTIDASE G2(CPG2) FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DELAYED METHOTREXATE (MTX) CLEARANCE OR INTRATHECAL MTX OVERDOSAGE. 2000.
4. Pediatric Branch National Cancer Institute (PBNCI). Studienprotokoll - PR001-CLN-002: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) for the Management of Patients with Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. 1992.
5. German Society of Pediatric Oncology/Hematology (GPOH). Studienprotokoll - PR001-CLN-003: A TRIAL OF CARBOXYPEPTIDASE-G2 (CPG2) FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH METHOTREXATE TOXICITY AND RENAL DYSFUNCTION. 1997.
6. National Cancer Institute (NCI). Studienprotokoll - PR001-CLN-006: Special Exception Protocol for the use of Carboxypeptidase-G2 for MTX Toxicity. 2004.
7. Protherics Inc. Studienprotokoll - PR001-CLN-017: An Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Leucovorin in Patients Receiving High Dose Methotrexate, With or Without Voraxaze Treatment. 2008.
8. 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.
9. Protherics Inc. Statistischer Analyseplan - PR001-CLN-001: STUDY OF RECOMBINANT CARBOXYPEPTIDASE G2(CPG2) FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DELAYED METHOTREXATE (MTX) CLEARANCE OR INTRATHECAL MTX OVERDOSAGE, RESCUE PROTOCOL FOR PATIENTS TREATED AT CENTERS OF THE GMALL STUDY GROUP. 2010.
10. Protherics Inc. Statistischer Analyseplan - PR001-CLN-002: A TRIAL OF CARBOXYPEPTIDASE-G₂ (CPG₂) AND THYMIDINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH METHOTREXATE TOXICITY AND RENAL DYSFUNCTION, NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). 2011.

11. Protherics Inc. Statistischer Analyseplan - PR001-CLN-003: A TRIAL OF CARBOXYPEPTIDASE-G₂ (CPG₂) FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH METHOTREXATE TOXICITY AND RENAL DYSFUNCTION, GERMAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY/HEMATOLOGY (GPOH), ADAPTED NCI 92C 0134. 2010.
12. Protherics Inc. Statistischer Analyseplan - PR001-CLN-006: SPECIAL EXCEPTION PROTOCOL FOR THE USE OF CARBOXYPEPTIDASE-G₂ FOR MTX TOXICITY, NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). 2011.
13. Protherics Inc. Statistischer Analyseplan - PR001-CLN-017: AN OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS OF LEUCOVORIN IN PATIENTS RECEIVING HIGH DOSE METHOTREXATE, WITH OR WITHOUT VORAXAZE TREATMENT. 2010.
14. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-001: Study of Recombinant Carboxypeptidase G₂ (CPG₂) for the Management of Patients with Delayed Methotrexate (MTX) Clearance or Intrathecal MTX Overdosage. 2011.
15. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-002: A Trial of Carboxypeptidase-G₂ (CPDG₂) for the Management of Patients with Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. 2011.
16. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-003: A Trial of Carboxypeptidase-G₂ (GPG₂) for the Management of Patients with Methotrexate and Renal Dysfunction. 2010.
17. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-006: Special Exception Protocol for the use of Carboxypeptidase-G₂ for MTX Toxicity. 2011.
18. Protherics Inc. Studienbericht - PR001-CLN-017: An Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Leucovorin in Patients Receiving High Dose Methotrexate, with or without Voraxaze Treatment. 2011.
19. BTG International Inc. Statistische Nachberechnungen zur Studie PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006, PR001-CLN-017 und zur gepoolten Analyse. 2022.
20. 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.
21. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11(6):694-703.
22. 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.

23. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-3370.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Osteosarkome (Version 4.0). 2021.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Lymphoblastic Leukemia. 2021.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 2022.
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Central Nervous System Cancers. 2021.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Bone Cancer. 2022.

37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-Cell Lymphomas. 2021.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-455.
39. Lefebvre C ME, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration, 2011: Higgins JPT, Green S (editors),. 2008.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
41. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004;94(3):361-366.
42. Protherics Inc. Common Technical Document - 2.5 Clinical Overview. 0000.
43. SERB S.A.S. Response to 2nd Day 180 List of Outstanding Issues: Clinical Aspects - Other Concerns (Question 2). 0000.
44. Jaffe N, Keifer R, 3rd, Robertson R, Cangir A, Wang A. Renal toxicity with cumulative doses of cis-diamminedichloroplatinum-II in pediatric patients with osteosarcoma. Effect on creatinine clearance and methotrexate excretion. *Cancer.* 1987;59(9):1577-1581.
45. Protherics Inc. Common Technical Document - 2.7.4 Summary of Clinical Safety. 0000.
46. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 2 Begriffbestimmungen.: 2010 [Abgerufen am: 18.02.2022]; Abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
47. Albertioni F, Rask C, Eksborg S, Poulsen JH, Pettersson B, Beck O, et al. Evaluation of clinical assays for measuring high-dose methotrexate in plasma. *Clin Chem.* 1996;42(1):39-44.
48. Fotoohi K, Skarby T, Soderhall S, Peterson C, Albertioni F. Interference of 7-hydroxymethotrexate with the determination of methotrexate in plasma samples from children with acute lymphoblastic leukemia employing routine clinical assays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;817(2):139-144.

49. Eksborg S, Albertioni F, Rask C, Beck O, Palm C, Schroeder H, et al. Methotrexate plasma pharmacokinetics: importance of assay method. *Cancer Lett.* 1996;108(2):163-169.
50. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol.* 2009;146(5):489-503.
51. 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.
52. 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).
53. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittel A, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(3):445-449.
54. de Miguel D, Garcia-Suarez J, Martin Y, Gil-Fernandez JJ, Burgaleta C. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3762-3766.
55. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev.* 1977;4(2):87-101.
56. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest.* 1973;52(8):1804-1811.
57. Pinedo HM, Chabner BA. Role of drug concentration, duration of exposure, and endogenous metabolites in determining methotrexate cytotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(4):709-715.
58. Goldie JH, Price LA, Harrap KR. Methotrexate toxicity: correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern. *Eur J Cancer.* 1972;8(4):409-414.
59. Kitchlu A, and Shirali A. High-flux hemodialysis versus glucarpidase for methotrexate-associated acute kidney injury: What's best? *Journal of Onco-Nephrology.* 2019;3(I):11-18.
60. Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3979-3986.

61. Protherics Inc. Response to Day 120 List of Questions (CLINICAL ASPECTS - OTHER CONCERNS), Question 128 Clinical Efficacy. 0000.
62. Skarby T, Jonsson P, Hjorth L, Behrentz M, Bjork O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51(4):311-320.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.
64. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Quick Reference 5x7. 2017.
65. 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.
66. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem.* 2008;54(3):559-566.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anlage II.1 zum 5. Kapitel: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards, Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
68. ClinicalTrials.gov. NCT00634504: Open-label Leucovorin Pharmacokinetic Study in Patients Receiving High Dose Methotrexate With or Without Voraxaze (LVPK). 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634504>.
69. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal). NCT00634504: Open-label Leucovorin Pharmacokinetic Study in Patients Receiving High Dose Methotrexate With or Without Voraxaze (LVPK). 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634504>.
70. ClinicalTrials.gov. NCT00219791: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Clearance. 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00219791>.
71. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal). NCT00219791: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Clearance. 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219791>.
72. ClinicalTrials.gov. NCT00001298: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001298>.

73. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal). NCT00001298: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction 2022 [Abgerufen am: 17.02.2022]; Abrufbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001298>.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, Balis FM, Adamson PC. Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Cancer*. 1995;76(3):521-526.
78. 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.
79. Krause AS, Weihrauch MR, Bode U, Fleischhack G, Elter T, Heuer T, et al. Carboxypeptidase-G2 rescue in cancer patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(11):2139-2143.
80. Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(4):599-604.
81. Snyder RL. Resumption of high-dose methotrexate after methotrexate-induced nephrotoxicity and carboxypeptidase G2 use. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(11):1163-1169.
82. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1408-1415.
83. 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.
84. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods*. 2020;11(5):617-626.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	12
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	2
3	Voraxaze.mp.	1
4	(OP-07 or OP07).mp.	0
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	12
7	remove duplicates from 6	8

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (39) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	77
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	184
3	Voraxaze.mp.	10
4	(OP-07 or OP07).mp.	4
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	19
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	245
7	limit 6 to (english or german)	238
8	randomized controlled trial.pt.	557617
9	controlled clinical trial.pt.	94677
10	randomi#ed.ab.	656605
11	placebo.ab.	225273
12	clinical trials as topic.sh.	199051
13	randomly.ab.	375185
14	trial.ti.	255866
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1465453
16	exp animals/ not humans.sh.	4952735
17	15 not 16	1350125
18	randomized controlled trial.pt.	557617
19	randomi#ed.mp.	982754
20	placebo*.mp.	247060
21	18 or 19 or 20	1055760
22	7 and 17	13
23	7 and 21	4
24	22 or 23	14
25	remove duplicates from 7	237
26	24 and 25	14

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carboxypeptidase G2/	416
2	Glucarpidase.mp.	158
3	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	494
4	Voraxaze.mp.	48
5	(OP-07 or OP07).mp.	6
6	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	30
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	521
8	7 not Medline.cr.	496
9	limit 8 to (english or german)	483
10	random*.tw.	1749871
11	placebo*.mp.	488335
12	double-blind*.tw.	227065
13	10 or 11 or 12	2015406
14	9 and 13	18
15	remove duplicates from 9	284
16	14 and 15	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	12
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	2
3	Voraxaze.mp.	1
4	(OP-07 or OP07).mp.	0
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	12
7	remove duplicates from 6	8

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (39) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	77
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	184
3	Voraxaze.mp.	10
4	(OP-07 or OP07).mp.	4
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	19
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	245
7	limit 6 to (english or german)	238
8	randomized controlled trial.pt.	557617
9	controlled clinical trial.pt.	94677
10	randomi#ed.ab.	656605
11	placebo.ab.	225273
12	clinical trials as topic.sh.	199051
13	randomly.ab.	375185

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (39) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
14	trial.ti.	255866
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1465453
16	exp animals/ not humans.sh.	4952735
17	15 not 16	1350125
18	randomized controlled trial.pt.	557617
19	randomi#ed.mp.	982754
20	placebo*.mp.	247060
21	18 or 19 or 20	1055760
22	7 and 17	13
23	7 and 21	4
24	22 or 23	14
25	7 not 24	224
26	remove duplicates from 7	237
27	24 and 26	14 ^a
28	25 and 26	223^{a, b}
<p>a: In Anhang A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurden die 14 RCT-Treffer bereits berücksichtigt und gesichtet, sodass sie in dieser Suche nicht noch einmal berücksichtigt werden.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt-Filters (84) vorgenommen.</p>		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carboxypeptidase G2/	416
2	Glucarpidase.mp.	158
3	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	494
4	Voraxaze.mp.	48
5	(OP-07 or OP07).mp.	6
6	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	30
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	521
8	7 not Medline.cr.	496
9	limit 8 to (english or german)	483
10	random*.tw.	1749871
11	placebo*.mp.	488335
12	double-blind*.tw.	227065
13	10 or 11 or 12	2015406
14	9 and 13	18
15	9 not 14	465
16	remove duplicates from 9	284
17	14 and 16	11 ^a
18	15 and 16	273^a
<p>a: In Anhang A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurden die 11 RCT-Treffer bereits berücksichtigt und gesichtet, sodass sie in dieser Suche nicht noch einmal berücksichtigt werden.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Embase-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt-Filters (84) vorgenommen.</p>		

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	12
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	2
3	Voraxaze.mp.	1
4	(OP-07 or OP07).mp.	0
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	12
7	remove duplicates from 6	8

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (39) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glucarpidase.mp.	77
2	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	184
3	Voraxaze.mp.	10
4	(OP-07 or OP07).mp.	4
5	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	19
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	245
7	limit 6 to (english or german)	238
8	randomized controlled trial.pt.	557617
9	controlled clinical trial.pt.	94677
10	randomi#ed.ab.	656605
11	placebo.ab.	225273
12	clinical trials as topic.sh.	199051
13	randomly.ab.	375185

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (39) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
14	trial.ti.	255866
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1465453
16	exp animals/ not humans.sh.	4952735
17	15 not 16	1350125
18	randomized controlled trial.pt.	557617
19	randomi#ed.mp.	982754
20	placebo*.mp.	247060
21	18 or 19 or 20	1055760
22	7 and 17	13
23	7 and 21	4
24	22 or 23	14
25	7 not 24	224
26	remove duplicates from 7	237
27	24 and 26	14 ^a
28	25 and 26	223^{a, b}
<p>a: In Anhang A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurden die 14 RCT-Treffer bereits berücksichtigt und gesichtet, sodass sie in dieser Suche nicht noch einmal berücksichtigt werden.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt-Filters (84) vorgenommen.</p>		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter^a	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (38)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carboxypeptidase G2/	416
2	Glucarpidase.mp.	158
3	(Carboxypeptidase G2 or CarboxypeptidaseG2).mp.	494
4	Voraxaze.mp.	48
5	(OP-07 or OP07).mp.	6
6	(CPDG2 or CPD-G2).mp.	30
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	521
8	7 not Medline.cr.	496
9	limit 8 to (english or german)	483
10	random*.tw.	1749871
11	placebo*.mp.	488335
12	double-blind*.tw.	227065
13	10 or 11 or 12	2015406
14	9 and 13	18
15	9 not 14	465
16	remove duplicates from 9	284
17	14 and 16	11 ^a
18	15 and 16	273^a
<p>a: In Anhang A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurden die 11 RCT-Treffer bereits berücksichtigt und gesichtet, sodass sie in dieser Suche nicht noch einmal berücksichtigt werden.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Embase-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt-Filters (84) vorgenommen.</p>		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	18

Studienregister	<i>EU-CTR</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	2

Studienregister	<i>ICTRP Search Portal</i> , Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	21

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Product name bzw. Active Substance/INN
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	18

Studienregister	<i>EU-CTR</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	2

Studienregister	<i>ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	21

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Product name bzw. Active Substance/INN
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	18

Studienregister	<i>EU-CTR</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR (CARBOXYPEPTIDASE G2) OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	2

Studienregister	<i>ICTRP Search Portal</i> , Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.02.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	21

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0

a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.02.2022
Eingabeoberfläche^a	Product name bzw. Active Substance/INN
Suchstrategie^a:	GLUCARPIDASE OR CARBOXYPEPTIDASE G2 OR CARBOXYPEPTIDASEG2 OR VORAXAZE OR OP-07 OR OP07 OR CPDG2 OR CPD-G2
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Fox E, Busch C, DeBernardo A, Levin K, Zhu Y, Bagatell R, et al. Effect of infusion duration on high-dose methotrexate (HDMTX) acute kidney injury (AKI). Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15 Supplement 1).	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Hum M, Kamen BA. Successful carboxypeptidase G2 rescue in delayed MTX-elimination due to renal failure. Pediatric hematology and oncology. 1995;12(6):521-4.	Publikationstyp
2	Meyers PA. Glucarpidase for the Treatment of Methotrexate-Induced Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Excretion. Pediatric blood & cancer. 2016;63(2):364.	Publikationstyp

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	DeAngelis LM, Tong WP, Lin S, Fleisher M, Bertino JR. Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(7):2145-2149.	Publikationstyp
2	Heldrup J, Harila-Saari A, Schmiegelow K. The use of glucarpidase (carboxypeptidase g2-voraxaze1) in high-dose methotrexate treatments in nopho all-2008. Pediatric Blood and Cancer. 2011;57(5):731.	Publikationstyp
3	Howard S, Widemann B, Chauhan N, Daugherty C, King T, Jayaprakash N, et al. Pediatric clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. Pediatric Blood and Cancer. 2012;58(7):1039.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
4	Howard SC, Widemann B, Chauhan N, Daugherty C, King TR, Rush JE. Pediatric clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. <i>British Journal of Haematology</i> . 2012;159(SUPPL. 1):59.	Publikationstyp
5	Hum M, Kamen BA. Successful carboxypeptidase G2 rescue in delayed MTX-elimination due to renal failure. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 1995;12(6):521-524.	Publikationstyp
6	James A, Deluca-Bosc B, Honore S, Lacarelle B. Efficacy of carboxypeptidase G2 in the treatment of methotrexate severe intoxication. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> . 2011;33(2):319.	Publikationstyp
7	Kawamoto H, Kimura T, Yoshimura K, Yasui N, Ogawa A, Hiraga H, et al. Safety and efficacy and pharmacokinetic trial of glucarpidase for delayed MTX excretion: First prospective registered clinical trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016;34(Supplement 15).	Publikationstyp
8	Kruger C, Engel N, Reinert J, Alsdorf W, Fiedler W, Dierlamm J, et al. Successful Treatment of Delayed Methotrexate Clearance Using Glucarpidase Dosed on Ideal Body Weight in Obese Patients. <i>Pharmacotherapy</i> . 2020;40(5):479-483.5	Intervention
9	Medrano C, Oberic L, Puisse F, Recher C, Larrieu-Ciron D, Ysebaert L, et al. Life-threatening complications after high-dose methotrexate and the benefits of glucarpidase as salvage therapy: a cohort study of 468 patients. <i>Leukemia & lymphoma</i> . 2021;62(4):846-853.	Studientyp
10	Meyers PA. Glucarpidase for the Treatment of Methotrexate-Induced Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Excretion. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> . 2016;63(2):364.	Publikationstyp
11	Schaff LR, Lobbous M, Carlow D, Schofield R, Gavrilovic IT, Miller AM, et al. Routine use of low-dose glucarpidase following high-dose methotrexate in adult patients with CNS lymphoma: an open-label, multi-center phase I study. <i>BMC cancer</i> . 2022;22(1):60.	Population
12	Snyder M, Caddell R, Ruane M, Chavez J. Real-world glucarpidase utilization in malignant hematology patients receiving high-dose methotrexate: A single institution experience. <i>HemaSphere</i> . 2021;5(SUPPL 2):753.	Publikationstyp
13	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. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> . 2017;64(7).	Intervention
14	Tong WP, Lin S, Fleisher M, Bertino JR, DeAngelis LM. Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. <i>Journal of clinical oncology</i> . 1996;14(7):2145-2149.	Publikationstyp
15	Widemann B, Jayaprakash N, Howard SC, Daugherty C, Chauhan N, King TR, et al. Clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2014;20(2 SUPPL. 1):8-9.	Publikationstyp
16	Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. <i>Cancer</i> . 2004;100(10):2222-2232.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
17	Widemann BC, Jayaprakash N, Howard SC, Daugherty C, Chauhan N, King T, et al. Clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. Journal of clinical oncology. 2012;30(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
18	Widemann BC, Schwartz S, Thomas E, Chauhan N, King T, Howard SC. Immunogenicity and safety of glucarpidase for methotrexate toxicity. Journal of clinical oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1)	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT00424645	Anderson Cancer Center BTG International Inc.. 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424645	Endpunkte
2	NCT05135858	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris BTG International Inc.. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Dose Dense Re-challenge of High Dose Methotrexate With Glucarpidase for Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05135858	Population
3	NCT00634504	BTG International Inc.. 2014 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Open-label Leucovorin Pharmacokinetic Study in Patients Receiving High Dose Methotrexate With or Without Voraxaze. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634504	Studientyp
4	NCT00219791	BTG International Inc.. 2014 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Methotrexate Clearance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219791	Studientyp
5	NCT00634322	BTG International Inc.. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634322	Intervention
6	NCT00481559	BTG International Inc.CTI Clinical Trial and Consulting Services. 2014 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481559	Endpunkte
7	NCT03594760	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021 Aug 10. ClinicalTrials.gov: PSMA-PET: Deep Radiomic Biomarkers of Progression and Response Prediction in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594760	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04841434	Intervention
9	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04668768	Endpunkte
10	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigaci n para Vencer el C ncer BioClever. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022797	Population
11	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Alabama at Birmingham. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684980	Population
12	NCT00018967	National Cancer Institute (NCI) Children's Oncology Group. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018967	Intervention
13	NCT00001298	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001298	Studientyp
14	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology Lund University Hospital. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305655	Endpunkte
15	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute BTG International Inc.Oregon Health and Science University. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960177	Population
16	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (. 2021 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542773	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT00727831	University College LCRU. 2014 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727831	Population
18	NCT02022358	University College LRSF. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022358	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
19	2020-004102-63	Charité Univ. 2021 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL, PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™ AS INTENDED INTERVENTION IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA AND WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION BEING TREATED WITH HIG.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004102-63	Intervention
20	2006-003203-40	UCL University College London. 2006 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003203-40	Population
<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>			
21	NCT00424645	Anderson Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424645	Endpunkte
22	NCT00219791	BTG International Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Methotrexate Clearance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219791	Studientyp
23	NCT00481559	BTG International Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481559	Endpunkte
24	NCT00634322	BTG International Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634322	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT00634504	BTG International Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Open-label Leucovorin Pharmacokinetic Study in Patients Receiving High Dose Methotrexate With or Without Voraxaze. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634504	Studientyp
26	EUCTR2020-004102-63-DE	Charité Univ. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004102-63-DE	Intervention
27	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04841434	Intervention
28	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04668768	Endpunkte
29	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigaci n para Vencer el C ncer. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05022797	Population
30	JPRN-JMA-IIA00097	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of glucarpidase for delayed clearance of methotrexate after administration of high-dose methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00097	Endpunkte
31	JPRN-JMA-IIA00078	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and pharmacological study of glucarpidase (CPG2) for healthy volunteer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00078	Population
32	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma - ARM A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684980	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	NCT00001298	National Cancer Institute (. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001298	Studientyp
34	NCT00018967	National Cancer Institute (. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018967	Intervention
35	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305655	Endpunkte
36	JPRN-JapicCTI-205122	Ohara Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: OP-07-001 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205122	Endpunkte
37	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960177	Population
38	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03542773	Population
39	EUCTR2006-003203-40-GB	UCL University College London. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA - GLU-1: GLUCARPIDASE RESCUE AFTER HIGH-DOSE METHOTREXATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003203-40-GB	Population
40	NCT00727831	University College L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727831	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT02022358	University College L. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022358	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV</i> : Last Update Posted <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date <i>ICTRP Search Portal (WHO)</i> : Last refreshed on			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT00424645	Anderson Cancer Center BTG International Inc.. 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424645	Endpunkte
2	NCT05135858	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris BTG International Inc.. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Dose Dense Re-challenge of High Dose Methotrexate With Glucarpidase for Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05135858	Population
3	NCT00219791	BTG International Inc.. 2014 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Methotrexate Clearance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219791	Studientyp
4	NCT00634322	BTG International Inc.. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634322	Intervention
5	NCT00481559	BTG International Inc.CTI Clinical Trial and Consulting Services. 2014 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481559	Endpunkte
6	NCT03594760	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021 Aug 10. ClinicalTrials.gov: PSMA-PET: Deep Radiomic Biomarkers of Progression and Response Prediction in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594760	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04841434	Intervention
8	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04668768	Endpunkte
9	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigaci n para Vencer el C ncer BioClever. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022797	Population
10	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Alabama at Birmingham. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684980	Population
11	NCT00018967	National Cancer Institute (NCI) Children's Oncology Group. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018967	Intervention
12	NCT00001298	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001298	Studientyp
13	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology Lund University Hospital. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305655	Endpunkte
14	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute BTG International Inc.Oregon Health and Science University. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960177	Population
15	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (. 2021 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542773	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	NCT00727831	University College LCRU. 2014 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727831	Population
17	NCT02022358	University College LRSF. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022358	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
18	2020-004102-63	Charité Univ. 2021 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL, PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™ AS INTENDED INTERVENTION IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA AND WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION BEING TREATED WITH HIG.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004102-63	Intervention
19	2006-003203-40	UCL University College London. 2006 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003203-40	Population
<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>			
20	NCT00424645	Anderson Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424645	Endpunkte
21	NCT00219791	BTG International Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Methotrexate Clearance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219791	Studientyp
22	NCT00481559	BTG International Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481559	Endpunkte
23	NCT00634322	BTG International Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634322	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	EUCTR2020-004102-63-DE	Charité Univ. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004102-63-DE	Intervention
25	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04841434	Intervention
26	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04668768	Endpunkte
27	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigaci n para Vencer el C ncer. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05022797	Population
28	JPRN-JMA-IIA00097	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of glucarpidase for delayed clearance of methotrexate after administration of high-dose methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00097	Endpunkte
29	JPRN-JMA-IIA00078	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and pharmacological study of glucarpidase (CPG2) for healthy volunteer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00078	Population
30	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma - ARM A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684980	Population
31	NCT00001298	National Cancer Institute (, 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001298	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT00018967	National Cancer Institute (. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018967	Intervention
33	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305655	Endpunkte
34	JPRN-JapicCTI-205122	Ohara Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: OP-07-001 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205122	Endpunkte
35	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960177	Population
36	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03542773	Population
37	EUCTR2006-003203-40-GB	UCL University College London. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA - GLU-1: GLUCARPIDASE RESCUE AFTER HIGH-DOSE METHOTREXATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003203-40-GB	Population
38	NCT00727831	University College L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727831	Population
39	NCT02022358	University College L. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022358	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i> : Last Update Posted <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date <i>ICTRP Search Portal (WHO)</i> : Last refreshed on			

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT00424645	Anderson Cancer Center BTG International Inc.. 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424645	Endpunkte
2	NCT05135858	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris BTG International Inc.. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Dose Dense Re-challenge of High Dose Methotrexate With Glucarpidase for Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05135858	Population
3	NCT00634322	BTG International Inc.. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634322	Intervention
4	NCT00481559	BTG International Inc.CTI Clinical Trial and Consulting Services. 2014 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481559	Endpunkte
5	NCT03594760	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021 Aug 10. ClinicalTrials.gov: PSMA-PET: Deep Radiomic Biomarkers of Progression and Response Prediction in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594760	Population
6	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04841434	Intervention
7	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04668768	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer BioClever. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022797	Population
9	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Alabama at Birmingham. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684980	Population
10	NCT00018967	National Cancer Institute (NCI) Children's Oncology Group. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018967	Intervention
11	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology Lund University Hospital. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305655	Endpunkte
12	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute BTG International Inc.Oregon Health and Science University. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960177	Population
13	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (. 2021 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542773	Population
14	NCT00727831	University College LCRU. 2014 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727831	Population
15	NCT02022358	University College LRSF. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022358	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
16	2020-004102-63	Charité Univ. 2021 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL, PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™ AS INTENDED INTERVENTION IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA AND WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION BEING TREATED WITH HIG.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004102-63	Intervention
17	2006-003203-40	UCL University College London. 2006 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003203-40	Population
<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>			
18	NCT00424645	Anderson Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Voraxaze for Delayed Methotrexate Clearance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424645	Endpunkte
19	NCT00481559	BTG International Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481559	Endpunkte
20	NCT00634322	BTG International Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634322	Intervention
21	EUCTR2020-004102-63-DE	Charité Univ. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A PHASE I/II STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF VORAXAZE™. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004102-63-DE	Intervention
22	NCT04841434	Charite University BG. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04841434	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	NCT04668768	Fox Chase Cancer Center. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04668768	Endpunkte
24	NCT05022797	Fundacion CRIS de Investigaci n para Vencer el C ncer. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05022797	Population
25	JPRN-JMA-IIA00097	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of glucarpidase for delayed clearance of methotrexate after administration of high-dose methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00097	Endpunkte
26	JPRN-JMA-IIA00078	Hiroshi K. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and pharmacological study of glucarpidase (CPG2) for healthy volunteer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00078	Population
27	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma - ARM A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684980	Population
28	NCT00018967	National Cancer Institute (. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018967	Intervention
29	NCT01305655	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305655	Endpunkte
30	JPRN-JapicCTI-205122	Ohara Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: OP-07-001 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205122	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
31	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960177	Population
32	NCT03542773	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03542773	Population
33	EUCTR2006-003203-40-GB	UCL University College London. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA - GLU-1: GLUCARPIDASE RESCUE AFTER HIGH-DOSE METHOTREXATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003203-40-GB	Population
34	NCT00727831	University College L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727831	Population
35	NCT02022358	University College L. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022358	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i> : Last Update Posted <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date <i>ICTRP Search Portal (WHO)</i> : Last refreshed on			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Da es sich bei den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, der PR001-CLN-002, PR001-CLN-003 und PR001-CLN-006 um einarmige Studien handelt bzw. für Studie PR001-CLN-017 nur Patienten aus Behandlungsarm A für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können, werden die Studien nachfolgend mittels des TREND-Statements charakterisiert.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-001 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Study of recombinant carboxypeptidase G₂ (CPG2) for the management of patients with delayed methotrexate (MTX) clearance or intrathecal MTX overdose</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Patienten mit beeinträchtigter MTX-Elimination auf Grund einer MTX-induzierten Niereninsuffizienz, nach erfolgter i. v. Therapie mit HD-MTX.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund: HD-MTX (> 1g/m² BSA) wird bei der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen, bei Osteosarkomen, Kopf- und Halskrebs und Lymphomen, einschließlich Lymphom des zentralen Nervensystems eingesetzt. MTX wird primär über die Nieren ausgeschieden und kann eine akute Nephrotoxizität verursachen, die eine verzögerte MTX-Ausscheidung und eine deutliche Zunahme hämatologischer- und nicht-hämatologischer Toxizitäten zur Folge haben kann. Trotz einer vorangehenden Hydratation, Alkalisierung des Urins, Überwachung der MTX-Serumkonzentration und der pharmakokinetisch geführten Anwendung von Calciumfolinat beträgt die mit HD-MTX-assoziierte Mortalität 4,6 - 5,8 %. Daher werden alternative Methoden benötigt, um Patienten mit persistierend erhöhten MTX-Spiegeln zu behandeln.</p> <p>Das Enzym Glucarpidase hydrolysiert MTX schnell in die inaktiven Substanzen DAMPA und Glutamat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rationale zum Studiendesign:</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, Compassionate Use Studie. Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase als zusätzliche Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter MTX-Ausscheidung als Folge einer Niereninsuffizienz nach einer i. v. HD-MTX-Therapie.</p>
	Methoden	
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, konnten an der Studie PR001-CLN-001 teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 2. Der Patient erhält HD-MTX ($> 1 \text{ g/m}^2\text{BSA}$ als Infusion über einen Zeitraum von 24 Stunden) zur Behandlung einer ALL, eines NHL oder eines soliden Tumors. 3. Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters oder des nächsten Angehörigen bei Patienten, die nicht einwilligungsfähig sind. 4. Die MTX-Serumkonzentration muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • $> 5 \mu\text{mol/l}$ mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion • $> 1 \mu\text{mol/l}$ mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion und Niereninsuffizienz ($\text{sCr} > 1,5$-fache des ULN und/oder Oligurie mit einer Urinabgabe $< 500 \text{ ml/24 Stunden}$, trotz adäquater Hydratation, Diuretika und Alkalisierung) • $> 0,4 \mu\text{mol/l}$ mindestens 48 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion und Niereninsuffizienz ($\text{sCr} > 1,5$-fache der ULN und/oder Oligurie mit einer Urinabgabe $< 500 \text{ ml/24 Stunden}$, trotz adäquater Hydratation, Diuretika und Alkalisierung) 5. Patienten, die eine Oligurie (Urinabgabe $< 500 \text{ ml/24 Stunden}$, trotz adäquater Hydratation, Diuretika und Alkalisierung) entwickeln und/oder einen sCr-Wert $> 1,5$-fache der ULN aufweisen, können früher als 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion einbezogen werden. Wenn Glucarpidase ≤ 24 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion verabreicht wird, ist die Verabreichung von MTX sofort zu stoppen. 6. Patienten mit intrathekaler MTX-Überdosis ($\geq 50 \text{ mg MTX}$) können nach Konsultation des Studienleiters mit Glucarpidase behandelt werden. Sofortige CSF-Entfernung durch Lumbalpunktion, ventrikulolumbale Perfusion oder kontinuierliche Liquordrainage sollten bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden. Eine zusätzliche Alkalisierung und Calciumfolinat-Therapie sollen eingeleitet werden. Eine antikonvulsive und Dexamethason-Therapie sollen in Betracht gezogen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines folgenden Kriterien erfüllten, konnten nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen. 2. Schwangere oder Stillende. 3. Der Patient (bzw. dessen Angehörige/gesetzliche Vertreter) ist nicht bereit eine Einwilligungserklärung zu erteilen. 4. Patienten mit bekannter Intoleranz (Anaphylaxie) gegenüber Proteinprodukten werden nicht automatisch ausgeschlossen und können nach Ermessen des Studienarztes/ Studienleiters einbezogen werden. Hierbei sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten: <ul style="list-style-type: none"> • Hauttest vor der Verabreichung von Glucarpidase • Prämedikation mit ≥ 250 mg Prednisolon oder äquivalent • Sofortige Verfügbarkeit von Adrenalin, Plasmaexpander, etc • Verabreichung von Glucarpidase innerhalb einer Intensivstation mit anschließender Beobachtung auf einer Intensivstation für mindestens 24 Stunden <p>Die Studie wurde in 29 Studienzentren in Deutschland durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase</p> <p>Glucarpidase sollte in einer Dosis von 50 U/kg über einen Zeitraum von 5 Minuten als i. v. Injektion verabreicht werden. Zuvor hatte eine Verabreichung von HD-MTX zu erfolgen.</p> <p>Patienten mit einer MTX-Serumkonzentration $> 0,1$ $\mu\text{mol/l}$ mindestens 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase (gemessen mittels lokalem Assay), konnte nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis von 50 U/kg Glucarpidase verabreicht werden.</p> <p>Vorgehende und begleitende Behandlung</p> <p>4 Stunden vor der Gabe von Glucarpidase durfte kein Calciumfolinat verabreicht werden. Nach der Gabe von Glucarpidase wurde Calciumfolinat, abhängig von der MTX-Serumkonzentration, in einer Dosis von mindestens 15 mg/m² alle 6 Stunden verabreicht, bis zwei gemessene MTX-Konzentrationen im Abstand von 24 Stunden $< 0,1$ $\mu\text{mol/l}$ waren.</p> <p>Unterstützende Behandlung</p> <p>In Übereinstimmung mit den allgemeinen Empfehlungen für Patienten, die mit HD-MTX behandelt werden, wurden die Patienten vor Beginn der HD-MTX-Therapie mit i. v. Hydratation, ausreichender Diurese (wenn möglich) und Alkalisierung (zur Aufrechterhaltung des Urin pH-Werts $> 7,5$) behandelt. Diese Behandlung sollte bis zu 72 Stunden nach einer Senkung der MTX-Serumkonzentration auf $< 0,1$ $\mu\text{mol/l}$ fortgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit intrathekaler MTX-Überdosis wurde eine sofortige CSF-Entfernung durch Lumbalpunktion empfohlen, sowie ventrikulolumbale Perfusion oder kontinuierliche Liquordrainage in Betracht gezogen. Eine zusätzliche Alkalisi-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erung und Calciumfolinat-Therapie sollen eingeleitet und antikonvulsive und Dexamethason-Therapien berücksichtigt werden.</p> <p>Medikamente, die die renale Ausscheidung von MTX beeinträchtigen (z. B. nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente, Probenicid, Acetylsalicylsäure, Cephalosporine, Penicilline etc.) sollten, wenn möglich, vermieden werden. Zusätzlich sollte ein Ultraschall beider Nieren durchgeführt werden, um renale Obstruktionen auszuschließen.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit der Studie PR001-CLN-001 soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Patienten mit beeinträchtigter MTX-Ausscheidung auf Grund einer MTX-induzierten Niereninsuffizienz, nach erfolgter i. v. Therapie mit HD-MTX, oder in Patienten mit intrathekalen MTX-Überdosis untersucht werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p><u>Überleben und Häufigkeit der vollständigen Genesung von Patienten</u>, denen, in Folge einer HD-MTX-induzierten Nierenversagens zur Behandlung einer eingeschränkten MTX-Ausscheidung, Glucarpidase verabreicht wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben auf Basis der Todesfälle und der tödlichen UE • Definition der Genesung: CIR (dauerhafte MTX-Serumkonzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$) • Anteil der Patienten, die eine CIR erreichen nach Subgruppen (Glucarpidase-Dosisstärke, Verletzungen der Vorgaben bezüglich der Calciumfolinat-Verabreichung, Anzahl der Glucarpidase-Dosen, Anwendung des Notfallregimes) • Dauer bis zum Erreichen einer CIR nach der ersten Dosis Glucarpidase (erste gemessene MTX-Serumkonzentration, sowie alle nachfolgenden MTX-Serumkonzentrationen, $\leq 1 \mu\text{mol/l}$) • Sensitivitätsanalyse der CIR • Responder: Patienten mit einer MTX-Serumkonzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in allen Proben nach der ersten Dosis Glucarpidase und einer Baseline MTX-Serumkonzentration $> 1 \mu\text{mol/l}$ <p><u>Häufigkeit MTX-bedingter Toxizitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung auf Basis der UE <p><u>Häufigkeit Glucarpidase-bedingter Nebenwirkungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung auf Basis der UE <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit wiederholter Dosen von Glucarpidase zur Senkung der MTX-Serumkonzentration bei Patienten mit persistierenden toxischen MTX-Konzentrationen <p>Geplante, nicht analysierte sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die folgenden sekundären Endpunkte wurden durch das Studienprotokoll vordefiniert, jedoch nicht analysiert. Es erfolgte keine Analyse aufgrund unzureichender Aufzeichnungen der Daten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Gesamtmenge von inaktiviertem MTX durch Glucarpidase mittels Messung der Konzentrationen von MTX-Metaboliten im Urin. • Bestimmung des Calciumfolinat-Spiegels und dessen Metaboliten, bei Patienten, die mit Calciumfolinat und Glucarpidase nach HD-MTX-Verabreichung behandelt wurden. • Häufigkeit von Anti-Glucarpidase Antikörpern bei Patienten, die mit Glucarpidase behandelt wurden. • Pharmakokinetik (PK) von MTX bei Patienten mit Anti-Glucarpidase Antikörpern. <p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte des SAP:</p> <p><u>Veränderung der MTX-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline und Rebound der MTX-Serumkonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster, maximaler, minimaler und letzter MTX-Konzentrationswert, nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline. • Zeit bis zum ersten, minimalen, maximalen und letzten MTX-Konzentrationswert nach der ersten Dosis Glucarpidase. • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer 80 %-, 85 %-, 90 %-, 95 %- und 98 %-igen Reduktion der MTX-Serumkonzentration zum Zeitpunkt der ersten, maximalen, minimalen und letzten MTX-Konzentrationsbestimmung, sowie Dauer bis zum Erreichen des jeweiligen Punktes. • Sensitivitätsanalyse der MTX-Konzentration für die Subpopulation der Patienten mit einer MTX-Baselinekonzentration > 1 µmol/l . • Ein Rebound lag vor, wenn alle der nachfolgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Post-Glucarpidase MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n > 2-fache der minimalen MTX-Konzentration Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt t_n ○ Anstieg der MTX-Konzentration im Zeitraum zwischen der minimalen MTX-Konzentration und dem Zeitpunkt t_n > 1 µmol/l <p><u>Anteil der Patienten, mit einer CIR (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Aufgrund der Interferenz von MTX und dessen Metaboliten DAMPA bei der MTX-Konzentrationsbestimmung mittels lokal verwendetem Immuno-Assay, wurden für die Evaluation der CIR mittels lokalem Assay folgende Einschränkungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 Stunden: alle MTX-Serumkonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase \leq 1 µmol/l • 2 Stunden: alle MTX-Serumkonzentrationen > 2 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase \leq 1 µmol/l • 12 Stunden: alle MTX-Serumkonzentrationen > 12 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase \leq 1 µmol/l

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> 24 Stunden: alle MTX-Serumkonzentrationen > 24 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ <u>Veränderung der MTX-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u> <ul style="list-style-type: none"> Erster, maximaler, minimaler und letzter MTX-Konzentrationswert, nach Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline Zeit bis zum ersten, minimalen, maximalen und letzten MTX-Konzentrationswert nach der ersten Dosis Glucarpidase, sowie prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline Sensitivitätsanalyse der MTX-Serumkonzentration für die Subpopulation der Patienten mit einer Baseline MTX-Serumkonzentration $> 1 \mu\text{mol/l}$ <u>Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zur Baseline</u> <ul style="list-style-type: none"> prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline Erster, minimaler, maximaler und letzter sCr-Wert nach Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline wurden dargestellt sCr-Werte wurden unter Verwendung der altersjustierten Normalbereiche nach CTCAE in Grad 0 - 4 eingestuft Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit einer Veränderung der Einstufung nach CTCAE Graden, im Vergleich zum Zeitpunkt Prä-Glucarpidase zeitliche Verlauf von sCr-Anomalien Wirkung von Glucarpidase auf die Erholung des sCr-Wertes
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Es handelt sich um eine Compassionate Use Studie ohne vorbestimmte Fallzahl.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Aufgrund des Charakters der Compassionate Use Studie wurden nicht bei allen Patienten vollständige Daten erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Patienten mit Daten für die betreffende Analyse in die Analysepopulation eingeschlossen. Die Populationen sind wie folgt definiert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Safety-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Glucarpidase erhalten haben oder unabhängig von der Verfügbarkeit von Daten zur Verabreichung von Glucarpidase, einen Nachweis eines Follow-up haben. Ein Follow-up wird angenommen, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluation der MTX-Serumkonzentration mit einem nominale oder tatsächlichen Post-Glucarpidase Zeitpunkt ○ Auftreten eines UE Post-Glucarpidase (d. h. jeder Patient in der kombinierten UE-Datenbank) ○ Laboruntersuchung zu einem Zeitpunkt Post-Glucarpidase ○ Erhalt einer Begleitmedikation Post-Glucarpidase ○ Eintreten des Todes nach der Verabreichung von Glucarpidase <p><u>Efficay Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, für die mindestens eine Bestimmung der MTX-Serumkonzentration, Post-Glucarpidase, (mittels HPLC-Methode im Zentrallabor oder mittels Assay des lokalen Labors) erfolgt ist. Zwei Subpopulationen wurden für die Endpunkte genutzt, die auf die MTX-Konzentration bezogen sind. <ul style="list-style-type: none"> ○ zentrale MTX-HPLC-Population: Alle Patienten, für die mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration, Post-Glucarpidase, mittels HPLC in einem Zentrallabor erfolgt ist. ○ lokale MTX-Assay-Population: Alle Patienten, für die mindestens eine Bestimmung der MTX-Konzentration, Post-Glucarpidase, mittels Assay des lokalen Labors erfolgt ist. <p><u>Renal-Evaluable-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, für die mindestens eine Evaluation der Nierenfunktion (sCr oder CrCl), Post-Glucarpidase, erfolgt ist. <p>Umgang mit fehlenden Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für MTX-Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurde der Wert der unteren Bestimmungsgrenze von 0,05 µmol/l imputiert • Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte <p>Deskriptive Statistik:</p> <p>Deskriptive Statistiken wurden für alle primären und sekundären Endpunkte dargestellt. Für kontinuierliche Daten wurde die Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, SD, Median, Min, Max, sowie das 25. und das 75. Perzentil bestimmt. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile bestimmt.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte:</p> <p><u>CIR</u></p> <p>Die Häufigkeit des Erreichens einer CIR wird mittels Bestimmung der MTX-Serumkonzentration in der zentralen MTX-HPLC-Population nach Verabreichung von Glucarpidase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>evaluiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten, die eine CIR erreicht haben, mit Angabe eines zweiseitigen 95 %-KI. • Das Erreichen einer CIR wird zusammen mit der MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase und der Glucarpidase-Dosisstärke in einem Streudiagramm dargestellt. • Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Responder, innerhalb der Sensitivitätsanalyse, mit Effektschätzer und 95 %-KI. <p><u>Gesamtüberleben, Häufigkeit von MTX-bedingten Toxizitäten und Glucarpidase-bedingten Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Überleben wurde durch eine Zusammenfassung der Todesfälle und tödlichen UEs dargestellt. Aufgrund des Studiendesigns wurden die Patienten nicht bis zum Tod nachverfolgt. Daher ist eine Liste der Todesfälle die einzige verfügbare Darstellung des Überlebens. Die Häufigkeit der MTX-bedingten Toxizitäten und der Glucarpidase-bedingten Nebenwirkungen wurden durch die Zusammenfassung der UE dargestellt.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p><u>Wirksamkeit wiederholter Dosen von Glucarpidase zur Senkung der MTX-Serumkonzentration bei Patienten mit persistierenden toxischen MTX-Spiegeln</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der MTX-Serumkonzentrationen der Patienten, die mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben, ab Beginn der MTX-Infusion für die zentrale MTX-HPLC-Population und die lokale MTX-Assay-Population mittels Streudiagramm. <p><u>Zeitabhängige Veränderung der MTX-Serumkonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <p>Für die Analysen werden MTX-Konzentrationen vor Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abweichungskoeffizient, das geometrische Mittel sowie das 25 % und 75 % Quantil wurden dargestellt. • Die MTX-Serumkonzentration wurde nach Zeitpunkten zusammen mit der prozentualen Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. <p><u>Rebound der MTX-Serumkonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Rebound wurden dargestellt • Die Dauer bis zum Rebound und der maximale, prozentuale Anstieg der MTX-Konzentration wurden dargestellt <p><u>Anteil der Patienten mit einer CIR (lokale MTX-Assay-Population),</u></p> <p>Für die Analysen werden MTX-Konzentrationen vor Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abweichungskoeffizient, das geometrische Mittel sowie das 25 % und 75 % Quantil wurden dargestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die eine CIR zu den genannten Zeitpunkten erreicht haben, wurde dargestellt <p>Die Dauer zwischen der ersten Dosis Glucarpidase bis zum Erreichen einer CIR (Zeitpunkt an dem die erste MTX-Serumkonzentration, sowie alle nachfolgenden MTX-Serumkonzentrationen, $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ waren), wurde dargestellt</p> <p><u>Veränderung der MTX-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Für die Analysen wurden MTX-Konzentrationen vor Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abweichungskoeffizient, das geometrische Mittel sowie das 25 % und 75 % Quantil wurden dargestellt. • Die MTX-Serumkonzentration wurde nach Zeitpunkten zusammen mit der prozentualen Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. <p><u>Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zur Baseline (Renal-Evaluable-Population)</u></p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der Renal-Evaluable-Population.</p> <p>Aufgrund der Unterschiede in den Referenzbereichen, wurden deskriptive Statistiken des sCr für die gesamte Population, sowie nach Alterskategorien (> 18 - 65 Jahre, > 65 Jahre) getrennt dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Zeitpunkten wurde der sCr-Wert und die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. • Der zeitliche Verlauf von sCr-Anomalien und die Wirkung von Glucarpidase auf dem Recovery des sCr wurden mittels folgender Parameter analysiert: • Dauer bis zum extremsten Wert (in Tagen nach Beginn der MTX-Infusion und Tagen nach Beginn der Verabreichung von Glucarpidase). • Dauer bis zum Recovery von \geq CTCAE Grad 2 zu CTCAE Grad 0 oder zu CTCAE Grad 1 oder Grad 0 (in Tagen nach Beginn der MTX-Infusion, in Tagen nach der ersten Dosis Glucarpidase und in Tagen nach dem extremsten Wert) • Berechnung der CrCl: $\text{CrCl} = \frac{U^{\text{cr}} \cdot U^{\text{vol}}}{S^{\text{cr}} \cdot t}$ <p>U^{cr}: Kreatinin-Konzentration im Urin U^{vol}: Urinvolumen innerhalb von 24 Stunden (mL) S^{cr}: Kreatinin-Konzentration im Serum t: Zeit (Minuten: 24 Stunden · 60 Minuten = 1440 Minuten)</p> • Deskriptive Statistiken der berechneten CrCl nach Zeitpunkten sowie erster, maximaler, minimaler und letzter Wert sowie die Veränderung im Vergleich zur Baseline wurden dargestellt. • Für Patienten, die mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben, wurden Streudiagramme der berechneten CrCl ab Beginn der MTX-Infusion dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kodierung aller UE und SUE erfolgte anhand der SOC und PT nach MedDRA Version 13.0 • Post-Glucarpidase MTX-Toxizitäten wurden anhand der WHO-Klassifizierung für Chemotherapeutika bewertet. • Es erfolgte eine Kategorisierung der UE in Bezug auf den Zusammenhang mit der Studienmedikation (möglich, wahrscheinlich, sicher, unbekannt). • Zusätzlich wurden folgende Angaben erhoben: der Schweregrad des UE, Datum und Uhrzeit des Auftretens, der maximale Grad der Toxizität nach dem Einstufungssystem der WHO-Klassifizierung. • Gesamtzahl der Hypersensitivitätsreaktion und akute Infusionsreaktion mit Narrativen für die betreffenden Patienten. <p>Pharmakokinetische Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PK-Parameter AUC_{0-2}, C_{max}, T_{max}, C_2, C_0, C_{first}, T_{first}, AUC_{last}, C_{last}, T_{last}, $t_{1/2}$, AUC_{inf} und $t_{1/2pre}$ wurden bestimmt • Die Erhebung der PK-Parameter für DAMPA und OH-MTX erfolgte anhand der zentralen MTX-HPLC-Population • Die Erhebung der PK-Parameter für MTX erfolgte anhand der zentralen MTX-HPLC-Population sowie der lokalen MTX-Assay-Population • Deskriptive Statistiken der PK-Parameter wurden dargestellt • Für jeden Patienten werden normalisierte PK-Parameter berechnet, um den Einfluss von D_{MTX}, C_0 oder $CrCl_{pre}$ auf die Variabilität der PK zu untersuchen, wie sie sich im Abweichungskoeffizienten (CV) widerspiegelt. Der Effekt der Normalisierung wurde wie folgt geschätzt: $\frac{\text{Veränderung des CV} = (\text{CV des normalisierten Parameters} - \text{CV des nicht normalisierten Parameters})}{\text{CV des nicht normalisierten Parameters}} \cdot 100$
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Registrierte Patienten:</u> n = 44 Patienten</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 44 Patienten <p><u>Efficacy Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration: n = 43 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentrale MTX-HPLC-Population: n = 28 Patienten ○ lokale MTX-Assay-Population: n = 42 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 44 Patienten <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</p> <p><u>Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Bestimmung der MTX-Serumkonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase: 1/44 (2,3 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Zentrale MTX-HPLC-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine Bestimmung der MTX-Serumkonzentration mittels HPLC-Methode im Zentrallabor nach der ersten Dosis Glucarpidase: 2/44 (4,5 %) <p><u>Lokale MTX-Assay-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine Bestimmung der MTX-Serumkonzentration mittels Assay des lokalen Labors nach der ersten Dosis Glucarpidase: 16/44 (36,4 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient wurde am 10. Januar 2000 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde am 16. August 2003 abgeschlossen. Der Studienbericht wurde am 27. Januar 2011 abgeschlossen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety-Population (n = 44):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 44 Mittelwert (SD): 50,0 (16,85) Median (Min - Max): 53,0 (10 - 78) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> < 12 Jahre: 1 (2,3 %) ≥ 18 - < 65 Jahre: 35 (79,5 %) ≥ 65 Jahre: 8 (18,2 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 43 Mittelwert (SD): 174,91 (10,60) Median (Min - Max): 176,00 (136,0 - 193,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 42 Mittelwert (SD): 80,96 (15,29) Median (Min - Max): 82,50 (31,0 - 109,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 42 Mittelwert (SD): 1,98 (0,23) Median (Min - Max): 2,01 (1,08 - 2,30) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>BMI (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 42 Mittelwert (SD): 26,39 (4,40) Median (Min - Max): 25,81 (16,76 - 42,58) <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ALL: 12 (27,3 %) NHL: 18 (40,9 %) PZNSL: 12 (27,3 %) osteogene Sarkome: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • andere: 2 (4,5 %) • unbekannt: 0 <p>zentrale MTX-HPLC-Population (n = 28)</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 28 • Mittelwert (SD): 48,7 (15,13) • Median (Min - Max): 50,5 (18 - 75) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 0 • ≥ 18 - < 65 Jahre: 25 (89,3 %) • ≥ 65 Jahre: 3 (10,7 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 178,04 (8,67) • Median (Min - Max): 180,0 (158,0 - 193,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 26 • Mittelwert (SD): 83,30 (11,12) • Median (Min - Max): 85,00 (58,0 - 101,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 26 • Mittelwert (SD): 2,03 (0,16) • Median (Min - Max): 2,08 (1,60 - 2,25) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>BMI (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 26 • Mittelwert (SD): 26,33 (3,24) • Median (Min - Max): 26,58 (20,16 - 31,17) <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 9 (32,1 %) • NHL: 12 (42,9 %) • PZNSL): 5 (17,9 %) • osteogene Sarkome: 0 • andere: 2 (7,1 %) • unbekannt: 0 <p>Lokale MTX-Assay-Population (n = 42)</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 42 • Mittelwert (SD): 50,1 (17,06) • Median (Min - Max): 53,0 (10 - 78) <p><u>Alterskategorie (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 1 (2,4 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 18 - < 65$ Jahre: 33 (78,6 %) • ≥ 65 Jahre: 8 (19,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 41 • Mittelwert (SD): 174,51 (10,68) • Median (Min - Max): 175,00 (136,0 - 193,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 40 • Mittelwert (SD): 80,76 (15,61) • Median (Min - Max): 82,50 (31,0 - 109,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 40 • Mittelwert (SD): 1,97 (0,24) • Median (Min - Max): 1,99 (1,08 - 2,30) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>BMI (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 40 • Mittelwert (SD): 26,44 (4,50) • Median (Min - Max): 26,07 (16,76 - 42,58) <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 10 (23,8 %) • NHL: 18 (42,9 %) • PZNSL: 12 (28,6 %) • osteogene Sarkome: 0 • andere: 2 (4,8 %) • unbekannt: 0 <p>Renal-Evaluable-Population (n = 44)</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 44 • Mittelwert (SD): 50,0 (16,85) • Median (Min - Max): 53,0 (10 - 78) <p><u>Alterskategorie (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 1 (2,3 %) • $\geq 18 - < 65$ Jahre: 35 (79,5 %) • ≥ 65 Jahre: 8 (18,2 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 43 • Mittelwert (SD): 174,91 (10,60) • Median (Min - Max): 176,00 (136,0 - 193,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 42 • Mittelwert (SD): 80,96 (15,29)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Median (Min - Max): 82,59 (31,0 - 109,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 42 • Mittelwert (SD): 1,98 (0,23) • Median (Min - Max): 2,01 (1,08 - 2,30) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>BMI (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 42 • Mittelwert (SD): 26,39 (4,40) • Median (Min - Max): 25,81 (16,76 - 42,58) <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 12 (27,3 %) • NHL: 18 (40,9 %) • PZNSL: 12 (27,3 %) • osteogene Sarkome: 0 • andere: 2 (4,5 %) • unbekannt: 0
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es erfolgte keine Einteilung in Gruppen, da es sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie handelt. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Safety-Population: 44 Patienten Efficacy-Population: 44 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Population mit post-Glucarpidase MTX-Konzentration: 43 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ zentrale MTX-HPLC-Population: 28 Patienten ○ lokale MTX-Assay-Population: 42 Patienten ○ Renal-Evaluable-Population: 44 Patienten
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Folgende Analysen wurden, zusätzlich zu den im Studienprotokoll vordefinierten Analysen, vorgenommen und im SAP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der zeitabhängigen Veränderung der MTX-Serumkonzentration und des Rebounds der MTX-Serumkonzentration anhand der Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methodik im Zentrallabor • Anteils der Patienten mit Erreichen einer CIR, auf Basis der MTX-Serumkonzentrationsbestimmung, mittels Assay des lokalen Labors • Veränderung der MTX-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline (auf Basis der Konzentrationsbestimmung mittels Assays des lokalen Labors) • Evaluation der zeitabhängigen Veränderung des sCr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Erstellung des finalen Studienberichts wurde eine zusätzliche Analyse hinzugefügt. Der Anteil der Patienten, die eine CIR erreichten, wurde in folgende Subgruppen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucarpidase Dosisstärke • Calciumfolinat Dosisverletzungen • Anzahl der Glucarpidase Dosen • Anwendung von Rescue-Verfahren
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen während des 30-tägigen Follow-up, n/N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 43/44 (98,7 %) • SUE: 26/44 (59,15 %) • Todesfälle: 21/44 (47,7 %) • MTX WHO-Toxizität: 39/44 (88,6 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 1: 3/44 (6,8 %) ○ Grad 2: 7/44 (15,9 %) ○ Grad 3: 13/44 (29,5 %) ○ Grad 4: 16/44 (36,4 %) • UE, berichtet bei > 25 % der Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämotoxizität: 70,5 % ○ Hepatotoxizität: 45,5 % ○ Mukosale Entzündung: 43,2 % ○ Toxische Nephropathie: 29,5 % <p>Eine detaillierte Darstellung der UE erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3</p>
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Compliance-Raten: Die Compliance wurde durch die überwachte Vorbereitung und Verabreichung des Prüfpräparats unter kontrollierten stationären Bedingungen sichergestellt
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) Quelle: Studienprotokoll (3) , SAP (9), Studienbericht (14) zur Studie PR001-CLN-001 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

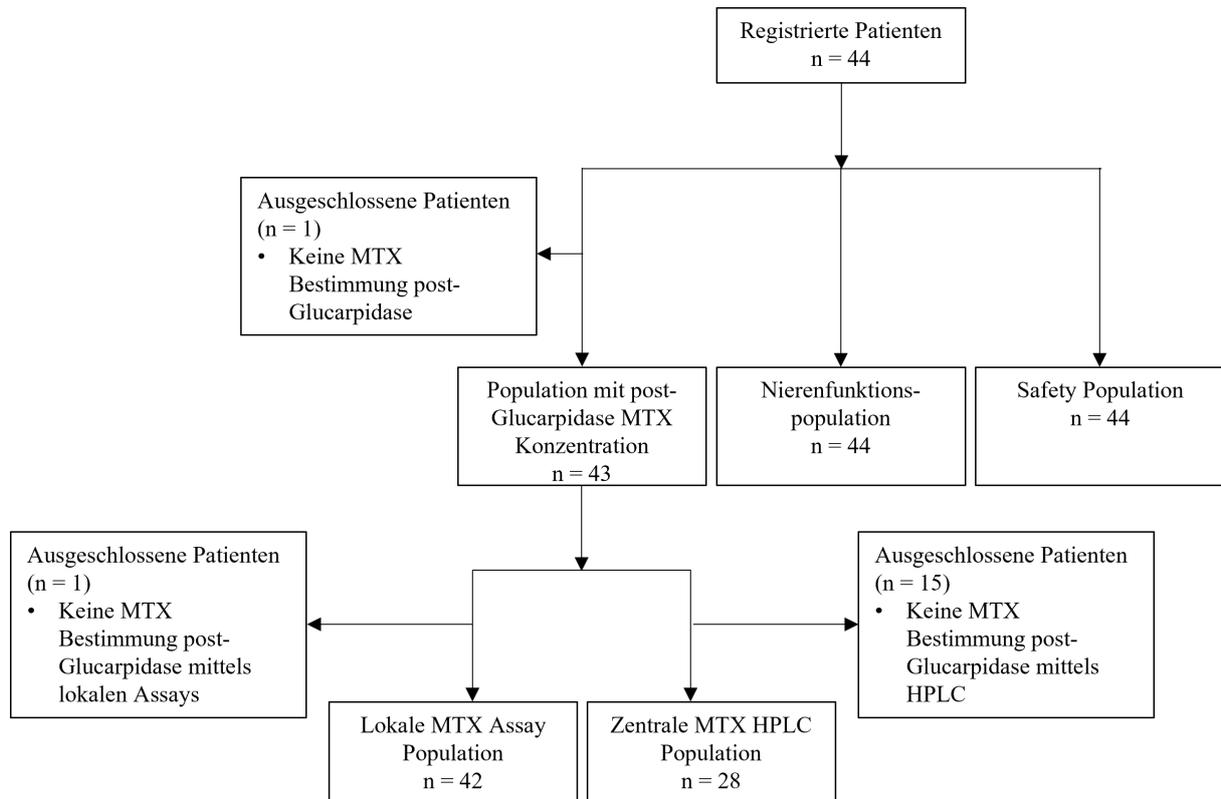


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-001

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-002 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A trial of carboxypeptidase-G₂ (CPG₂) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction.</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase und Calciumfolinat in Kombination mit und ohne Thymidin zur Notfallbehandlung von Patienten, die aufgrund einer Nierenfunktionsstörung eine verzögerte MTX-Ausscheidung und eine sich daran anschließende, lebensbedrohliche MTX-Toxizität aufweisen.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund: Die i. v. Verabreichung von HD-MTX (definiert als > 1 g/m² BSA) in Kombination mit Calciumfolinat, ist Teil eines üblichen Chemotherapieschemas zur Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen wie NHL, ALL, Osteosarkomen sowie von Tumoren des Kopf-, Hals- und Nackenbereichs einschließlich PZNSL. MTX und seine Metabolite werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Dabei kann es, entweder durch eine direkte toxische Wirkung des MTX oder durch Präzipitation von MTX und seinen schwer löslichen Metaboliten in den Nierentubuli, zu einer akuten Nephrotoxizität kommen. In Folge kann es zu einer verzögerten Ausscheidung von MTX und zu einer deutlichen Zunahme der mit MTX assoziierten hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten sowie zu einer reduzierten Wirksamkeit der Calciumfolinat-Behandlung führen. Im Falle einer MTX-Toxizität wurde, neben Dialyse-Techniken, Thymidin eingesetzt. Thymidin muss jedoch, aufgrund seiner geringen Halbwertszeit, kontinuierlich in hohen Dosen i. v. verabreicht werden. Mittlerweile wird eine Behandlung mit Thymidin nicht mehr angewandt. Dialytische Verfahren zeigen entweder nur eine vorübergehende Abnahme der MTX-Konzentration oder kommen aufgrund des hohen Aufwands, in Bezug auf Durchführung und Dauer, sowie aufgrund der mit einer Heparinisierung verbundenen Risiken nur begrenzt zum Einsatz. Daher werden alternative Methoden zur Behandlung von Patienten mit anhaltend erhöhten MTX-Konzentrationen benötigt. Das rekombinante Enzym Glucarpidase spaltet mit hoher Geschwindigkeit MTX in die inaktiven Metabolite DAMPA und Glutamat. Glucarpidase zeigt eine höhere Affinität zu MTX als zu 5-MeTHF, dem aktiven Metaboliten des Calciumfolinats. In Studien an Rhesusaffen konnte gezeigt werden, dass Glucarpidase in einer Einmaldosis von 50 U/kg die Steady-State MTX-Serumkonzentration von 10 µmol/l innerhalb von 30 Minuten auf nicht toxische Werte von < 0,05 µmol/l senkt.</p> <p>Rationale: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische Compassionate Use Studie. Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung zur Sicherheit und Wirksamkeit von Glucarpidase sowie von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Glucarpidase in Kombination mit Thymidin zur Notfallbehandlung von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung.
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien: Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllen, konnten an der Studie teilnehmen:</p> <p>Es wurden alle Patienten jeglichen Alters in die Studie eingeschlossen, die ein Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität nach MTX-Gabe aufwiesen, die auf eine verzögerte MTX-Ausscheidung zurückzuführen war. Dies war definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine MTX-Plasmakonzentration von $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ ≥ 42 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen sCr-Wert von $\geq 1,5$-fach ULN oder einer CrCl von $\leq 60 \text{ ml/m}^2/\text{min}$ mit einer verzögerten MTX-Ausscheidung (die MTX-Plasmakonzentration betrug das ≥ 2-fache der SD über der mittleren Ausscheidungskurve ≥ 12 Stunden nach der MTX-Gabe) <p>Zusätzlich ist in Kapitel 5.3 des Studienberichts genannt, dass von jedem Patienten oder seines gesetzlichen Bevollmächtigten vor der Behandlung eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen muss.</p> <p>Ausschlusskriterien: Es gab keine vorabdefinierten Ausschlusskriterien. Ein Ausschluss eines Patienten von der Therapie oder der Bewertung erfolgte jedoch nach folgenden Richtlinien:</p> <p><u>Laut ursprünglichem Protokoll vom April 1992:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die eine lebensbedrohliche Symptome einer Allergie (z. B. Hypotonie, pulmonalem Ödem) entwickeln, sollen aus der Studie ausgeschlossen werden und keine weitere Behandlung mit Glucarpidase erhalten. 2. Bei Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration $< 0,1 \mu\text{mol/l}$ soll eine Calciumfolinat-Behandlung fortgesetzt werden und keine weitere Behandlung mit Glucarpidase erfolgen. 3. Patienten, die nach der Verabreichung von drei Dosen Glucarpidase keine Reduktion der MTX-Plasmakonzentration um mindestens 1 log aufweisen, sollen aus der Studie ausgeschlossen werden und keine weitere Behandlung mit Glucarpidase erhalten. Ein Fortführen der unterstützenden Behandlung mit Thymidin und Hochdosis-Calciumfolinat wird empfohlen. <p><u>Laut Amendment vom Juli 1997:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die eine lebensbedrohliche Symptome einer Allergie (z. B. Hypotonie, pulmonal) entwickeln, sollen aus der Studie ausgeschlossen werden und keine weitere Behandlung mit Glucarpidase erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Patienten, die nach der Glucarpidase-Gabe keine Reduktion der MTX-Plasmakonzentration um mindestens 1 log aufweisen, sollen aus der Studie ausgeschlossen werden und keine weitere Behandlung mit Glucarpidase erhalten. Ein Fortführen der unterstützenden Behandlung mit Thymidin und Hochdosis Calciumfolinat wird empfohlen.</p> <p><u>Laut Amendment vom Oktober 2001:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Patienten, die eine allergische Reaktion aufweisen, soll die Behandlung mit Glucarpidase abgebrochen werden, die Verabreichung von Thymidin kann jedoch weiter erfolgen. 2. Bei Patienten, die eine Toxizität \geq CTCAE Grad 3 entwickeln, welche auf Glucarpidase und/oder Thymidin zurückzuführen ist, soll die Behandlung mit Glucarpidase und/oder Thymidin nicht fortgesetzt werden. 3. Bei Patienten mit einer schnell reversiblen Toxizität, welche auf Thymidin zurückzuführen ist, kann eine Thymidin-Infusion mit geringerer Dosis (3 g/m²/Tag) wieder aufgenommen werden. <p><u>Laut Amendment vom November 2003:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Patienten, die eine allergische Reaktion aufweisen, soll die Behandlung mit Glucarpidase abgebrochen werden. 2. Bei Patienten, die eine Toxizität \geq Grad 3 entwickeln, die auf Glucarpidase zurückzuführen ist, soll die Behandlung mit Glucarpidase abgebrochen werden. <p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde an Studienzentren in folgenden Ländern durchgeführt (N = 262 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Australien: 12 Patienten (4,6 %) • Deutschland: 1 Patient (0,4 %) • Frankreich: 1 Patient (0,4 %) • Israel: 3 Patienten (1,1 %) • Italien: 1 Patient (0,4 %) • Kanada: 11 Patienten (4,2 %) • Österreich: 1 Patient (0,4 %) • Ungarn: 2 Patienten (0,8 %) • USA: 227 Patienten (86,6 %) • Unbekannt: 3 Patienten (1,1 %) <p>Rekrutierung:</p> <p>Das Studienpersonal an den einzelnen Zentren registrierte die Probanden und setzte sich mit dem NCI in Verbindung. Danach wurden das Studienprotokoll, Glucarpidase und Thymidin an die anfordernde Einrichtung gesendet.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase:</p> <p>Alle Patienten, die nach einer HD-MTX laut Einschlusskriterien eine MTX-induzierte Nephrotoxizität und eine verzögerte MTX-Ausscheidung aufwiesen, erhielten:</p> <p>I. <u>Glucarpidase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • i. v., als fünfminütiger Bolus in einer Dosis von 50 U/kg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Dosierungsschema für Glucarpidase wurde im Verlauf der Studie wie folgt geändert:</p> <p><u>Ursprüngliches Protokoll vom April 1992</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Drei Dosen Glucarpidase in einem Intervall von vier Stunden, mit der Option einer zusätzlichen, verzögerten Dosis Glucarpidase bei Patienten, die nach Verabreichung von Glucarpidase eine Verringerung der MTX-Plasmakonzentration um mehr als 1 log zeigen, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration von > 1 µmol/l aufweisen. <p><u>Veränderung laut Amendment vom November 1995:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Dosis Glucarpidase mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase laut ursprünglichem Protokoll vom April 1992. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Juli 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Dosen Glucarpidase in einem Abstand von 24 Stunden mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase laut ursprünglichem Protokoll vom April 1992. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Dezember 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine initiale Dosis Glucarpidase mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase laut ursprünglichem Protokoll vom April 1992. <p><u>Veränderung laut Amendment vom April 2000:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Dosis Glucarpidase für Patienten, deren MTX-Plasmakonzentration unmittelbar vor Verabreichung von Glucarpidase < 100 µmol/l war. Patienten mit einer MTX-Konzentration von > 100 µmol/l, können 48 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis Glucarpidase erhalten. • Für adipöse Patienten, definiert anhand des tatsächlichen, aktuellen Körpergewichts (AKG) von ≥ 30 % über dem Idealgewicht (IKG), sollte die Glucarpidase-Dosis auf dem Körpergewicht einer schlanken Person (SKG) basierend berechnet werden, wobei: $SKG = IKG + 0,4 (AKG - IKG)$ und $IKG = 50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ für jeden Zoll > 5 Fuß für männliche Patienten, sowie $IKG = 45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ für jeden Zoll > 5 Fuß für weibliche Patienten <p><u>Veränderung laut Amendment vom Februar 2002:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximale Einmaldosis wird, unabhängig vom Körpergewicht, auf 2.000 U limitiert. <p>II. <u>Thymidin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobald Thymidin verfügbar ist, wird es in einer Dosis von 8 g/m²/Tag kontinuierlich i. v. verabreicht, solange bis die MTX-Plasmakonzentration einen Wert von < 0,05 µmol erreicht. <p>Das Dosierungsschema für Thymidin wurde im Verlauf der Studie wie folgt geändert:</p> <p><u>Ursprüngliches Protokoll vom April 1992</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten erhalten Thymidin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Veränderung laut Amendment vom Juli 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thymidin soll nur an Patienten verabreicht werden, die Glucarpidase > 96 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion erhalten hatten, außerdem soll die Thymidin-Infusion so lange fortgesetzt werden, bis die MTX-Plasmakonzentration < 1 µmol/l liegt und soll für mindestens 48 Stunden nach der letzten Glucarpidase Dosis andauern. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Dezember 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thymidin soll nur Patienten verabreicht werden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine schwere MTX-Toxizität aufweisen; die Thymidin-Infusion soll so lange fortgesetzt werden, bis die Plasma-MTX-Konzentrationen < 1 µmol/l liegt und soll für mindestens 48 Stunden nach der letzten Glucarpidase Dosis andauern. <p><u>Veränderung laut Amendment vom November 2003:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Thymidin ist laut Studienprotokoll nicht mehr vorgesehen. <p>III. <u>Calciumfolinat (Leucovorin)</u></p> <p><u>Ursprüngliches Protokoll vom April 1992</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Calciumfolinat soll vier Stunden vor Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase eingestellt werden. Während der Glucarpidase-Behandlung soll Calciumfolinat nicht verabreicht werden. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Januar 1993:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Calciumfolinat soll vier Stunden vor- und nach Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase eingestellt werden. Während der Glucarpidase-Behandlung soll Calciumfolinat nicht verabreicht werden. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Juli 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Calciumfolinat soll i. v. in einer Dosis von 1.000 mg/m² alle 6 Stunden verabreicht werden und, wenn möglich, weder 2 Stunden vor noch 2 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe verabreicht werden. Nach Abschluss der Glucarpidase-Behandlung soll die Dosis und der Zeitplan der Calciumfolinat-Gabe an die MTX-Plasmakonzentrationen, (gemessen mittels HPLC-Methode im Zentrallabor), angepasst und so lange fortgesetzt werden, bis die MTX-Plasmakonzentration < 0,05 µmol/l ist. <p><u>Veränderung laut Amendment vom Dezember 1997:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der Verabreichung von Glucarpidase soll Calciumfolinat i. v. in einer-Dosis von 250 mg/m² alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden. Danach kann die Calciumfolinat-Dosis an die MTX-Plasmakonzentrationen, gemessen mittels HPLC, angepasst werden und soll so lange fortgesetzt werden, bis die MTX-Plasmakonzentration < 0,05 µmol/l ist. <p><u>Veränderung laut Amendment vom April 2000:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der Glucarpidase-Behandlung soll Calciumfolinat in einer Dosis von 250 mg/m² alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden. Die Dosis für Calcium-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folinat soll auf lokalen Labormessungen der MTX-Plasmakonzentrationen basieren.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine begleitende Behandlung mit Calciumfolinat und Thymidin erfolgte laut der oben genannten Beschreibungen. • MTX wird durch Glucarpidase zu DAMPA hydrolysiert, das bei einem saurem pH-Wert etwa 10-mal weniger löslich ist als die Ausgangsverbindung. Daher wurde empfohlen, die i. v. Hydratisierung mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten fortzusetzen, um einen pH-Wert des Urins von > 7,0 und eine hohe Urindurchflussrate zu erzielen. Falls angezeigt, sollte eine Dialyse eingeleitet werden. Außerdem wird eine angemessene, allgemein unterstützende Pflege empfohlen.
5	Spezifisches Studienziel	Mit der vorliegenden Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase und Calciumfolinat in Kombination mit oder ohne Thymidin zur Notfallbehandlung von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung untersucht werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt: <u>Ermittlung einer CIR der MTX-Plasmakonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung des prozentualen Anteils an Patienten, die nach der ersten Glucarpidase-Gabe in Kombination von Calciumfolinat, mit/oder ohne Thymidin-Gabe, eine CIR (MTX-Plasmakonzentrationen von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$) aufweisen. • Dauer zwischen der ersten Dosis Glucarpidase und dem ersten Zeitpunkt zu dem die MTX-Konzentration sowie alle nachfolgenden MTX-Konzentrationen $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ sind • Plot der CIR (ja/nein) in Abhängigkeit der MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase, der ersten Dosis Glucarpidase und des Dosierungsschemas • Eine Sensitivitätsanalyse der CIR (Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methode im Zentrallabor) wurde durchgeführt auf Basis <ul style="list-style-type: none"> ○ alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase sind $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ und ○ die Baseline der MTX-Konzentration (Prä-Glucarpidase) ist $> 1 \mu\text{mol/l}$ <p>Als klinisch relevante Reduktion (CIR) wurde retrospektiv in Absprache mit der FDA (2004) eine MTX-Plasmakonzentration von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in allen nach der ersten Dosis Glucarpidase gesammelten Proben definiert, die mittels HPLC-Analyse im Zentrallabor bestimmt wurden.</p> <p>Zur Bewertung des primären Endpunkts werden nur die MTX-Konzentrationen herangezogen, die per HPLC-Methodik im Zentrallabor bestimmt wurden, da bei der MTX-Konzentrationsbestimmung mit einem Assay in den lokalen Laboren der MTX-Metabolit DAMPA mit der Ausgangssubstanz MTX interferiert und dies zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration nach Glucarpidase-Gabe führt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Veränderung der MTX-Plasmakonzentration im Vergleich zur Baseline (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <p>Für alle Patienten, deren MTX-Konzentrationen nach Glucarpidase-Gabe mittels HPLC im Zentrallabor (und falls gegeben) vor der zweiten Glucarpidase Dosis gemessen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentrationen und die prozentuale Veränderung gegenüber des Ausgangswerts nach 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, nach 4 Stunden, nach 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 Tage, 15 Tage und 22 Tage nach der ersten Glucarpidase-Gabe • Erster, maximaler, minimaler und letzter Wert der MTX-Konzentration nach der ersten Glucarpidase-Gabe und die prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline • Zeit bis zum ersten, maximalen, minimalen und letzten Wert der MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase • Prozentualer Anteil der Patienten, die eine Reduktion der MTX-Konzentration erreichten, gruppiert nach mindestens 80 %-iger, 85 %-iger, 90 %-iger, 95 %-iger und 98 %-iger Verringerung gegenüber der MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase zum Zeitpunkt des ersten, maximalen, minimalen und letzten Werts der MTX-Konzentration nach der ersten Glucarpidase-Gabe <p>Sensitivitätsanalysen der oben beschriebenen sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden für alle Patienten durchgeführt, die eine MTX-Konzentration zur Baseline (d. h. Prä-Glucarpidase) von > 1 µmol/l hatten.</p> <p>Für alle Patienten mit einer zweiten oder dritten Dosis Glucarpidase innerhalb von 22 Stunden nach der ersten Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil an Patienten, die nach der letzten Dosis Glucarpidase innerhalb von 22 Stunden nach der ersten Dosis, eine Reduktion in der MTX-Konzentration erreichten, gruppiert nach prozentualer Reduktion gegenüber der MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase und verglichen mit der prozentualen Veränderung der MTX-Konzentration, die nach der initialen Dosis Glucarpidase erreicht worden war. <p>Für alle Patienten deren MTX-Konzentration nach der zweiten, aber vor der dritten Dosis Glucarpidase gemessen wurden. Als Ausgangswert definiert wurde der letzte, nicht fehlende MTX-Wert vor der zweiten Glucarpidase-Dosis (wenn diese 24 ± 2 oder > 26 Stunden nach der ersten Glucarpidase-Dosis erfolgt war)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentrationen und die prozentuale Veränderung gegenüber des Ausgangswerts nach 60 Minuten, nach 4 Stunden, nach 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 Tage und 15 Tage nach der zweiten Glucarpidase-Gabe, wenn verfügbar • Erster-, maximaler, minimaler und letzter Wert der MTX-Konzentration nach der zweiten Glucarpidase-Gabe und die prozentuale Veränderung gegenüber des Ausgangswerts

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten, die eine Reduktion der MTX-Konzentration gegenüber der Baseline erreichten, gruppiert nach mindestens 10 %-iger, 20 %-iger, 40 %-iger, 60 %-iger oder 80 %-iger Verringerung zum Zeitpunkt des ersten, des maximalen, des minimalen und des letzten Werts der MTX-Konzentration nach der zweiten Glucarpidase-Gabe • Prozentualer Anteil der Patienten, die einen Anstieg oder keine Reduktion der MTX-Konzentration gegenüber des Baseline-Werts zum Zeitpunkt des ersten, des maximalen, des minimalen und letzten Werts der MTX-Konzentration nach der zweiten Glucarpidase-Gabe <p>Für alle Patienten, die mehrere Glucarpidase-Dosen innerhalb von 22 Stunden nach der initialen Dosis Glucarpidase erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten, die zum ersten Messzeitpunkt nach der initialen Glucarpidase-Gabe eine 80 %-ige, 85 %-ige, 90 %-ige, 95 %-ige oder 98 %-ige Reduktion der MTX-Konzentration im Vergleich zur MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase erreichten • Prozentualer Anteil der Patienten, die nach der letzten Glucarpidase-Dosis (innerhalb von 22 Stunden nach der ersten Dosis) eine 80 %-ige, 85 %-ige, 90 %-ige, 95 %-ige oder 98 %-ige Reduktion der MTX-Konzentration im Vergleich der MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase erreichten. <p><u>Bestimmung einer CIR (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Durch die Interferenz von DAMPA mit MTX im lokalen Labor verwendetem Assay wird ein Ansprechen (eine MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol}$) unter Ausschluss bestimmter Zeitspannen nach der ersten Dosis Glucarpidase wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 Stunden, eine CIR ist erreicht, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ • ≥ 1 Kalendertag, eine CIR ist erreicht, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen an dem folgenden Kalendertag nach der ersten Dosis-Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ sind (d. h. Konzentrationen, die am selben Tag der Glucarpidase-Gabe $\leq 1 \mu\text{mol}$ sind, werden ausgeschlossen) • ≥ 2 Kalendertage, eine CIR ist erreicht, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen am 2. Kalendertag nach der ersten Dosis-Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ sind (d. h. Konzentrationen, die am selben oder an dem folgenden Tag der Glucarpidase-Gabe $\leq 1 \mu\text{mol}$ sind, werden ausgeschlossen) <p><u>Veränderung der MTX-Plasmakonzentration im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Für alle Patienten, deren MTX-Konzentrationen mittels Assay im lokalen Labor (und falls gegeben) vor der zweiten Glucarpidase Dosis gemessen wurden, erfolgten folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentrationen nach: (-5 Tage; -4 Tage; -3 Tage; -2,5 Tage; -2 Tage; -1,5 Tage; -1 Tag, -12 Stunden; -6 Stunden, -5 Stunden, -4 Stunden, -3 Stunden, -2 Stunden, -1 Stunde, 15 Minuten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 Tage, 15 Tage und 22 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase und deren prozentualen Änderungen gegenüber des Ausgangswerts</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster, maximaler, minimaler und letzter Wert der MTX-Konzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase und deren prozentuale Veränderungen gegenüber des Ausgangswerts <p>Sensitivitätsanalysen der oben beschriebenen sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden für alle Patienten durchgeführt, die einen Ausgangswert (d. h. Prä-Glucarpidase) der MTX-Konzentration von > 1 µmol/l hatten.</p> <p><u>Untersuchung der PK von MTX und der MTX-Metabolite Post-Glucarpidase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der MTX- und DAMPA-Konzentrationen im Plasma Prä-Glucarpidase sowie 15 Minuten, 1 Stunde und 2 Stunden nach jeder Glucarpidase-Gabe, danach einmal täglich, gemessen mittels HPLC-Methode im Zentrallabor und mittels Assay im lokalen Labor <p><u>Rebound der MTX-Plasmakonzentration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemessen sowohl mittels HPLC-Methode im Zentrallabor als auch über einen Assay im lokalen Labor. Ein Rebound Post-Glucarpidase wurde definiert als: • eine MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n ist > 2-fache des Minimums der MTX-Konzentration vor dem Zeitpunkt t_n • und der Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n gegenüber dem Minimum vor t_n ist > 1 µmol/l <p><u>Bestimmung einer Immunantwort von Patienten, die ein oder mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mittels Anti-Glucarpidase-Antikörperreaktion in Serumproben, entnommen unmittelbar vor Glucarpidase-Gabe sowie 7, 14 und 21 Tage post-Glucarpidase <p>Da es sich bei Glucarpidase um ein rekombinantes, bakterielles Protein handelt, kann es potenziell eine Immunantwort auslösen und das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion erhöhen oder die Wirksamkeit (falls nötig) nachfolgender Dosen an Glucarpidase reduzieren</p> <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</p> <p><u>UE und SUE</u></p> <p>Die Kodierung jeglicher UE und SUE erfolgte anhand der SOC und PT nach MedDRA, (Version13.0). Der Schweregrad wurde nach CTCAE Grad 1 - 5 (Version 2.0, nach dem 16. Juli 2003 nach Version 3.0) klassifiziert.</p> <p><u>Als SUE zu bewerten sind Ereignisse, die</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ CTCAE Grad 4 • zum Tod führen • lebensbedrohlich sind (definiert gemäß des Code of Federal Regulations, 21 CFR312;32) • eine Hospitalisierung erfordern oder verlängern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • zu erheblicher Behinderung/Invalidität führen • eine kongenitale Anomalie hervorrufen • ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellen <p><u>UE im Zusammenhang mit MTX stehend</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Neurologische Störungen, Renale Dysfunktionen, Stomatitis) • alle MTX-verursachte Toxizitäten \geq CTCAE Grad 4 wurden als SUE klassifiziert <p><u>UE im Zusammenhang Glucarpidase stehend</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE in Bezug zu Glucarpidase (unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich, definitiv, unbekannt), bei eindeutiger Zuordnung • unbekannt, wenn eine eindeutige Zuweisung zum Studienmedikament nicht gegeben ist <p><u>Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktionen Typ I (anaphylaktische Reaktion, Angioödem, oropharyngeale allergische Zustände, anaphylaktische Schockzustände), wenn diese innerhalb eines Tages Post-Glucarpidase und mit einem Bezug zu Glucarpidase auftraten • Allergische Reaktionen Typ II/III Alle Reaktionen laut PT und alle allergischen Reaktionen (unabhängig vom PT) die innerhalb 3 - 30 Tagen Post-Glucarpidase auftreten <p><u>UE im Zusammenhang mit Thymidin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (keine vordefinierten Kategorien)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • In dieser, als Compassionate Use gestartete Studie, gab es keine vorab definierte Fallzahlbestimmung. • Die Studie rekrutierte 262 Patienten unter einem speziellen Ausnahmeprotokoll, das vom NCI verwaltet wurde. • Die Daten der ersten 100 Patienten wurden ohne einen studienspezifischen SAP 2010 veröffentlicht (Widemann et. al. 2010) (60). • Es wurden zwei frühere Versionen des SAP verfasst. Die erste war vom 9. Februar 2004. Nach Diskussionen zwischen dem Sponsor (Protherics) und der FDA wurde der SAP überarbeitet (17. Mai 2006). Beide früheren Versionen des SAP werden im Studienbericht als Referenz zur Verfügung gestellt. • Dieser überarbeitete SAP wird zur Analyse der, vom Sponsor (Protherics) aktualisierten und zusammengestellten, Daten verwendet. Die aktualisierten Daten enthielten zusätzliche Quelldokumente. • Obwohl für diese vorliegende Studie keine formellen Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt wurden, wurden die Daten in regelmäßigen Abständen vom NCI überprüft, um Dosierungsschemata, Probeentnahmeverfahren und andere verfahrenstechnische Fragen zu bewerten. Einige dieser Überprüfungen führten zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderungen des Protokolls, die in Abschnitt 9.8.1 des CSR und oben beschrieben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die im Studienbericht dargestellten Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit basieren auf dem finalen SAP vom 23. Februar 2011. Da die statistischen Analysen nach Abschluss der Studie durchgeführt wurden, spiegelt der finale SAP die in diesem Bericht implementierten Analysemethoden wider. Im finalen SAP wurden keine Änderungen an der geplanten Analyse vorgenommen.
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Open-label Studie: Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien</p>	<p>Studie:</p> <p>Bei der Studie PR001-CLN-002 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Compassionate Use Studie. Eine Randomisierung erfolgte daher nicht.</p> <p>Analyse nach Glucarpidase-Dosierungsschemata:</p> <p>Für die Analysen werden folgende Glucarpidase-Dosierungsschemata verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmalige Glucarpidase-Gabe Mehrfachverabreichung von Glucarpidase, bei der die zweite und/oder dritte Dosis innerhalb von < 22 Stunden nach der initialen Glucarpidase-Gabe erfolgte Mehrfachverabreichung von Glucarpidase bei der die zweite Dosis Glucarpidase zwischen 24 ± 2 Stunden nach der ersten Glucarpidase-Dosis verabreicht wird Mehrfachverabreichung von Glucarpidase, bei der die zweite Dosis Glucarpidase > 26 Stunden nach der ersten Dosis von Glucarpidase verabreicht wird <p>Deskriptive Statistik:</p> <p>Für kontinuierliche Daten wurde die Anzahl der Beobachtungen, der Mittelwert, der Median, SD, Min, Max berechnet.</p> <p>Kategorische Variablen wurden durch Häufigkeitsverteilung (Anzahl und Prozentsätze der Patienten) zusammengefasst.</p> <p>Efficacy-Population:</p> <p>Die Analyse der Zielkriterien erfolgte in Abhängigkeit der Endpunkte in verschiedenen Teilpopulationen der Gesamtpopulation:</p> <p>Es wurden alle Patienten der Safety-Population, bei denen mindestens eine MTX-Serumkonzentration Post-Glucarpidase gemessen wurden, eingeschlossen. In Abhängigkeit der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Messmethode zur Bestimmung der MTX-Serumkonzentration wurden Subpopulationen für den Endpunkt der MTX-Konzentration genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zentrale MTX-HPLC-Population:</u> Umfasst alle Patienten, für die mindestens eine Bestimmung der MTX-Serumkonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase, mittels HPLC-Analyse durch ein Zentrallabor erfolgt ist. • <u>Lokale MTX-Assay-Population:</u> Umfasst alle Patienten, für die mindesten eine Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase mittels Assay des lokalen Labors erfolgt ist. • <u>Renal-Evaluable-Population:</u> Umfasst alle Patienten, für die mindestens eine Evaluation der Nierenfunktion, Post-Glucarpidase über Messung des sCr oder über Bestimmung der CrCl erfolgt ist. <p>Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Glucarpidase erhalten haben oder, unabhängig von der Verfügbarkeit von Daten zur Verabreichung von Glucarpidase, einen Nachweis eines Glucarpidase Follow-up haben. Die Patienten werden identifiziert, indem sie nach der Glucarpidase-Gabe mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der MTX-Plasmakonzentration mit nominalem oder tatsächlichem Post-Glucarpidase Zeitpunkt (durch HPLC-Analyse im Zentrallabor oder lokalen Assay) • Auftreten eines UE Post-Glucarpidase (d. h. jeder Patient in der UE-Datenbank) • Eine Laborauswertung zu einem Zeitpunkt Post-Glucarpidase • Eine Begleitmedikation Post-Glucarpidase • Der Patient ist nach der Glucarpidase-Gabe verstorben <p>Die Dauer des Follow-up wurde definiert als Tage zwischen der ersten Glucarpidase-Gabe bis zur letzten verfügbaren Aufzeichnung in der Nachbeobachtungszeit. Bei Patienten ohne Informationen zur Glucarpidase-Dosierung wurde das Datum des Endes der MTX-Gabe anstelle des Datums der ersten Glucarpidase-Gabe verwendet.</p> <p>Mit Ausnahme der MTX-Plasmakonzentrationen, die vom Zentrallabor bestimmt wurden, wurde eine Standardisierung der Methodik und der Datenerfassung zwischen den Standorten nicht als sinnvoll erachtet, da es sich um eine Compassionate Use Studie handelte.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte</p> <p><u>CIR der MTX-Plasmakonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die eine CIR erreichten (definiert als $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in allen Proben nach der ersten Glucarpidase-Gabe), wurden mit einem 95 %-KI dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit von der ersten Glucarpidase-Gabe bis zum Zeitpunkt, zu dem die erste sowie alle folgenden MTX-Konzentrationen $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ sind, wurden für jeden Patienten berechnet. • Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zur CIR durchgeführt, indem Patienten als Responder definiert wurden, wenn die MTX-Konzentrationen in allen Proben, nach der ersten Glucarpidase-Gabe $< 1 \mu\text{mol/l}$ waren und die Baseline MTX-Konzentration (letzte MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase) $> 1 \mu\text{mol/l}$ war. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die diese eingeschränkte CIR erreichten, wurden mit einem 95%-KI dargestellt. • Mit Hilfe eines Streudiagramms wird das Erreichen einer CIR (ja/nein) in Abhängigkeit zur MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase, zur MTX-Konzentration nach der ersten Glucarpidase-Gabe und in Abhängigkeit der Glucarpidase-Dosierungsschemata dargestellt. • Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten, die eine CIR erreichen werden in Subgruppen zusammengefasst: in Patienten, die mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben und unter Berücksichtigung des Thymidin-Effekts. <p>Die oben genannte Analyse des primären Endpunkts wurde anhand der zentralen-MTX-HPLC-Population durchgeführt.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p><u>CIR der MTX-Plasmakonzentration (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ebenfalls mittels deskriptiver Statistik wurde der Anteil an Patienten aus der lokalen MTX-Assay-Population berechnet, die eine CIR erreichten <p>Durch die Interferenz von DAMPA mit MTX im lokalem Assay erfolgte eine Berechnung der CIR (eine MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol}$) unter Ausschluss der Zeitspannen 0 Stunden, ≥ 1 Kalendertag und ≥ 2 Kalendertage wie unter dem Abschnitt: sekundäre Endpunkte - „Ermittlung einer CIR der MTX-Plasmakonzentration anhand lokalem Assay“ beschrieben werden.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Daten können MTX- Konzentrationen, die für ≥ 1-Kalendertag einbezogen werden, möglicherweise innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Glucarpidase-Dosis bestimmt worden sein, und MTX-Konzentrationen, die für Berechnungen von ≥ 2-Kalendertage enthalten sind, können potenziell etwas mehr als 24 Stunden nach der anfänglichen Glucarpidase-Dosis erhoben worden sein.</p> <p>In allen Fällen, in denen eine numerische MTX-Plasmakonzentration unterhalb Bestimmungsgrenze lag, wurde die MTX-Konzentration mit einem Wert von $0,05 \mu\text{mol/l}$ imputiert.</p> <p><u>Veränderung der MTX-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Darstellung der Veränderung der MTX-Konzentration über die Zeit erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Variationskoeffizient, Range, 25. und 75. Perzentil.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die ausgewählten Zeitpunkte (s. o., sekundäre Endpunkte) basierten auf nominalen Zeitpunkten, wie sie in der Datenbank erfasst wurden und auf denen ein geeigneter Zeitfenster-Algorithmus angewandt wurde. • Bei MTX-Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wird ein Wert von 0,05 µmol/l imputiert. • Sensitivitätsanalysen der deskriptiven Zusammenfassung der MTX-Konzentrationsreduktion nach Zeitpunkten wurde für die Subgruppe von Patienten, deren MTX-Konzentration zur Baseline > 1 µmol/l war, durchgeführt. <p>In ähnlicher Weise mittels deskriptiver Statistik erfolge eine Analyse der MTX-Konzentrationen, die nach der zweiten, aber vor der dritten Dosis Glucarpidase erhoben wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Baseline wird neu definiert als der letzte nicht fehlende Messwert vor der zweiten Dosis Glucarpidase. • Auf die benannten Zeitpunkte (s. o. sekundäre Endpunkte) wird ein Algorithmus entsprechend den Zeitfenstern der Glucarpidase-Dosierungsschemata angewandt, durch den die Zeitpunkte relativ zur zweiten Glucarpidase-Dosis neu getaktet werden. • Diese Berechnungen werden separat für Patienten zusammengefasst, deren zweite Dosis Glucarpidase 24 ± 2 Stunden oder > 26 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase verabreicht wurde. • Darüber hinaus werden die vor der zweiten Dosis-Glucarpidase erhobenen MTX-Konzentrationen zusammengefasst und die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten berechnet, die im Vergleich zur MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase eine Reduktion von mindestens 80 %, 85 %, 90 %, 95 % oder 98 % zum Zeitpunkt der ersten, höchsten, niedrigsten und letzten MTX-Konzentrationsbestimmung hatten. • Für Patienten, die mehreren Dosen Glucarpidase innerhalb von 22 Stunden nach der initialen Dosis erhielten, wird die MTX-Konzentration sowohl nach der ersten Dosis als auch nach den weiteren Dosen bestimmt <p>Für Patienten, die ein zweite Dosis Glucarpidase nach 24 ± 2 Stunden oder > 26 Stunden nach der initialen Dosis erhielten, wird eine die Reduktion der MTX-Konzentration anhand der MTX-Konzentration beurteilt, die als erstes nach der zweiten Dosis Glucarpidase gemessen wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, mit einer Reduktion der MTX-Konzentration von mindestens 10 %, 20 %, 40 %, 60 % oder 80 %, wurden bestimmt • Außerdem werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten angegeben, bei denen die MTX-Konzentration anstieg oder sich nicht veränderte. <p><u>Analyse des Rebound-Effekts</u></p> <p>Der Rebound-Effekt, in der zentralen MTX-HPLC-Population wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Rebound Effekt wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Post-Glucarpidase MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n ist > 2-fache des Minimums der Post-Glucarpidase MTX-Konzentration vor dem Zeitpunkt t_n <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n gegenüber dem Minimum vor t_n ist $> 1 \mu\text{mol/l}$ <p>Bestimmt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die einen Rebound aufweisen • die Zeit bis zum Rebound • der maximale Wiederanstieg der MTX-Konzentration im Vergleich zum niedrigsten MTX-Wert Post-Glucarpidase <p><u>Veränderung der MTX-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Um die Konsistenz der Ergebnisse der lokalen Assays mit denen, die durch die HPLC-Messung im Zentrallabor ermittelt wurden, zu beurteilen, wurden die gleichen Analysen vorgenommen wie unter „Veränderung der MTX-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline (anhand der Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Analyse im Zentrallabor)“ beschrieben.</p> <p>Desgleichen wurde die zeitliche Veränderung der MTX-Konzentration gegenüber der Baseline (MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase) für die MTX-Konzentrationen berechnet, die mittels lokalem Assay bestimmt wurden.</p> <p>Durch die Interferenz zwischen DAMPA und MTX im lokalem Assay erfolgte eine Berechnung unter Ausschluss der Zeitspannen 0 Stunden, ≥ 1 Kalendertag und ≥ 2 Kalendertage wie unter dem Abschnitt: sekundäre Endpunkte: „Veränderung der MTX-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline (anhand der Konzentrationsbestimmung mittels lokalem Assay)“ beschrieben.</p> <p><u>Analyse der PK-Parameter von MTX und DAMPA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PK-Parameter für MTX und DAMPA wurden für Patienten aus der zentralen MTX-HPLC-Population und für Patienten aus der lokalen MTX-Assay-Population berechnet. Patienten mit unvollständigen Daten wurden von Fall zu Fall bewertet, um festzustellen, ob ausreichende Daten für die Berechnung der PK-Parameter verfügbar waren. • Für die Berechnung der PK-Parameter wurden tatsächliche (nicht nominale) Blutentnahmezeiten verwendet. • Die letzte Probe Prä-Glucarpidase des lokalen Assays wurde als Zeitpunkt 0 definiert, um die PK-Parameter zu berechnen (AUC_{0-2}, AUC_{last}, $AUC_{0-\infty}$; C_{max}, C_2, C_0, C_{last}, T_{max}, T_{first}, T_{last}, $t_{1/2}$, $t_{1/2\text{pre}}$) • Die Werte für C_{max}, T_{max}, C_2, C_0, C_{first}, T_{first} und T_{last} wurden aus beobachteten Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven gewonnen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vor der Berechnung der AUC wurden die einzelnen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven auf ihre Eignung zur Einbeziehung in diese Berechnungen überprüft. • Bei der Berechnung der AUC wurde eine lineare Trapezmethode für alle Teile der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve verwendet. • Die DAMPA-Konzentration wurden zu denselben Zeitpunkten wie die mittels HPLC gemessenen MTX-Konzentrationen zusammengefasst. In Fällen, in denen eine numerische DAMPA-Konzentration unter dem Bestimmungswert lag, wurde ein Wert von 0,10 µmol/l imputiert. • Fehlende MTX-Konzentrationswerte wurden als fehlend behandelt. <p>Die oben beschriebenen PK-Parameter wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst (Anzahl der Patienten, Mittelwert, SD, CV, geometrisches Mittel [nur AUC₀₋₂, C_{max}, AUC_{last} und AUC_{inf}] Median, Min, Max) und die Plasmakonzentrationsdaten für alle Analyten zu oben bestimmten Zeitpunkten zusammengefasst.</p> <p>Außerdem wurden Summierungstabellen für normalisierte PK-Parameter nach Studienarm dargestellt. Für jeden Patienten wurden die folgenden normalisierten Parameter berechnet:</p> <p>Für MTX (zentrale HPLC-Analyse und lokaler Assay) und DAMPA (zentraler HPLC-Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC₀₋₂/D_{MTX}, C_{max}/D_{MTX}, C₂/D_{MTX}, C₀/D_{MTX}, C_{last}/D_{MTX}, wobei D_{MTX} die MTX-Dosis Prä-Glucarpidase (in g/m²) ist; • AUC₀₋₂/CrCl_{pre}, C_{max}/CrCl_{pre}, C₂/CrCl_{pre}, C₀/CrCl_{pre}, und C_{last}/CrCl_{pre}, wobei CrCl_{pre} die berechnete CrCl (in ml/min) Prä-Glucarpidase ist. <p>Für MTX (zentrale HPLC-Analyse und lokaler Assay):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC₀₋₂/C₀, C₂/C₀, C_{max}/C₀ und C_{last}/C₀, wobei C₀ die MTX-Konzentration zum Zeitpunkt 0 ist. <p>Der Effekt Normalisierung der PK-Parameter wurde wie folgt geschätzt:</p> $\frac{\text{Veränderung des CV} = (\text{CV des normalisierten Parameters} - \text{CV des nicht normalisierten Parameters})}{\text{CV des nicht normalisierten Parameters}} \cdot 100$ <p>Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um den Effekt der Normalisierung der PK-Parameter zu beschreiben und umfasste die individuellen und mittleren, nicht-normalisierten und normalisierten PK-Parameter sowie den CV und Änderung des CV der normalisierten PK-Parameter.</p> <p><u>Analyse der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Analyse der Nierenfunktion erfolgte anhand lokaler Labormessungen des sCr, berechneter CrCl, gemessener CrCl und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die deskriptive Statistik wurde zur Bestimmung der sCr-Werte zu folgenden Zeitpunkten verwendet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • prä-MTX (d. h. die letzte Auswertung vor der MTX-Verabreichung), • Baseline (d. h. die letzte Auswertung Prä-Glucarpidase) • Bestimmungen täglich an Tag 1 - 10, an Tag 14 und Tag 21 nach der ersten Glucarpidase-Gabe und deren Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert • erster, maximaler, minimaler und letzter Wert nach der ersten Glucarpidase-Dosis und deren Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert • Die sCr-Werte wurden gemäß CTCAE (Version 3.0) des NCI auf der Basis von altersadjustierten Normalbereichen kategorisiert. • Die deskriptive Zusammenfassung erfolgte dementsprechend getrennt nach Altersgruppen (< 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre und insgesamt) • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einer Verschiebung des CTCAE Grads vom Ausgangswert (Prä-Glucarpidase) werden deskriptiv zu den Werten an Tag 1 - 10, an Tag 14 und Tag 21 Post-Glucarpidase und zum ersten, maximalen, minimalen und letzten Serumkreatin-Wert Post-Glucarpidase deskriptiv zusammengefasst. <p>Die berechnete CrCl, die gemessene CrCl und der BUN werden ebenfalls mittels deskriptiver Statistik zu den Zeitpunkten 7, 14 und 21 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase zusammengefasst, und der erste, maximale, minimale und letzte Wert sowie deren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berechnet.</p> <p><u>Analyse des Einflusses von Glucarpidase auf sCr-Anomalien oder auf die Erholung der sCr (Renal-Evaluable-Population)</u></p> <p>Patienten mit einem sCr-Wert CTCAE ≥ Grad 2 nach MTX-Gabe wurden in die Analysen folgender Variablen einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum höchsten Wert (in Tagen) nach Beginn der MTX-Gabe • Zeit bis zum höchsten Wert (in Tagen) nach der ersten Glucarpidase-Gabe • Zeit bis zur Erholung auf CTCAE Grad 0, bzw. CTCAE Grad 1 oder Grad 0 (in Tagen) nach der MTX-Gabe • Zeit bis zum Erreichen von CTCAE Grad 0 bzw. CTCAE Grad 1 oder Grad 0 (in Tagen) nach der ersten Glucarpidase-Gabe • der maximale sCr-Wert • Zeit bis zur Erholung auf CTCAE Grad 0 bzw. CTCAE Grad 1 oder Grad 0 (in Tagen) ab dem höchsten Wert • In Bezug auf die vorangegangenen Variablen werden ebenfalls die Zeit zur Erholung (in Tagen) zur Senkung des sCr-Wertes von Grad 2 oder höher auf „Grad 0“ oder auf „Grad 1 oder Grad 0“ berechnet. <p>Die Zusammenfassung der genannten Zeitverläufe erfolgte deskriptiv.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse der Nierenfunktion wurde an der Renal-Evaluable-Population durchgeführt</p> <p>Analyse der Sicherheitsvariablen</p> <p>UE und SUE mit einem Follow-up von 30 Tagen nach der letzten Glucapridase-Gabe werden unter Verwendung des MedDRA (Version 13.0) nach Schweregrad (CTCAE) und Kausalität eingestuft sowie nach SOC und PT kategorisiert.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsvariablen erfolgte anhand der Patienten aus der Safety-Population, für die ein Follow-up dokumentiert war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>jegliche UE</u> Dieser Datensatz enthält zahlreiche UE mit unbekanntem Anfangsdatum, bei denen ein Bezug zum Studienmedikament nicht bestätigt werden konnte und möglicherweise auf die Behandlung mit MTX zurückzuführen ist. Dieser Datensatz erhält das Suffix „A“. • <u>UE mit Bezug zum Studienmedikament</u> Um das Sicherheits-Profil der Prüfsubstanz besser identifizieren zu können, werden alle UE mit bekanntem Anfangsdatum und/oder UE mit Bezug zu Glucapridase gesondert zusammengefasst. Dieser Datensatz erhält das Suffix „B“. • <u>unbekannt</u> wenn ein eindeutiger Bezug zum Studienmedikament und/oder der Schweregrad des UE nicht bekannt ist <p>Folgende Outputs wurden erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT • UE nach SOC und PT und CTCAE Grad • UE mit Bezug zum Studienmedikament nach SOC und PT (Datensatz A und B sind gleich) • UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • SUE mit Bezug zum Studienmedikament nach SOC und PT (Datensatz A und B sind gleich) • UE die zum Tod führen nach SOC und PT (nur Datensatz A mit allen UE mit tödlichem Verlauf) • UE je nach Datensatz (A/B) summiert nach SOC und PT <p>Die Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE wurden zusammengefasst. Die Zusammenfassung der UE erfolgte nach absteigender Reihenfolge der Häufigkeit nach SOC und PT innerhalb jeder SOC.</p> <p>Traten mehrere UE unter demselben PT (SOC) auf, wurde das Ereignis nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Für den Fall, dass ein Patient ein Ereignis (gleicher PT) mehrmals durchlebte, sowohl mit bekannten als auch mit unbekanntem Schweregrad, oder mit bekannter oder unbekannter Kausalität wurde jeweils der bekannte Schweregrad bzw. die bekannte Kausalität gewählt.</p> <p>Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aufgrund des zahlreichen Auftretens von unbekannter Kausalität und unbekanntem Schweregrad werden neben der Zusammenfassung dieser Daten in der separaten Kategorie „Unbekannt“ zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem in einem konservativen Ansatz eine unbekannt Kausalität als Bezug zum Studienmedikament und ein unbekannter Schweregrad als \geq Grad 3 betrachtet wird.</p> <p>Zusätzlich werden zusammenfassende Tabellen für die Kategorie „Unbekannt“ durch Kombination von „Unbekannt“ mit „CTCAE Grad \geq 3“ oder mit „Bezug zur Studienmedikation“ dargestellt.</p> <p><u>Todesfälle:</u></p> <p>Alle gemeldeten Todesfälle die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Glucarpidase-Gabe oder danach gemeldet auftraten, werden zusammen nach Todesdatum und Todesursache gelistet.</p> <p>Analyse der Hypersensitivitätsreaktion</p> <p>Die Beurteilung einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion erfolgte in zwei Schritten unter Berücksichtigung von zunächst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einordnung des Ereignisses nach Terminus, • nach Zeitpunkt des Ereignisses in Relation zur Glucarpidase-Verabreichung, • nach Kausalitätseinschätzung sowie nach Einschätzung als allergische Reaktion durch den Prüfarzt. <p>Danach erfolgte eine medizinische Überprüfung des Ereignisses unter Berücksichtigung aller bekannten klinischen Informationen.</p> <p>Da der Zeitpunkt relativ zur Glucarpidase-Verabreichung zur Bestimmung einer Überempfindlichkeit wichtig ist, wurden UE-Aufzeichnungen, die kein Startdatum hatten und nicht als allergische Reaktion angegeben waren, von einer möglichen Auswahl ausgeschlossen.</p> <p>Die restlichen Ereignisse wurden wie folgt kategorisiert:</p> <p><u>Typ I Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Ereignisse, die innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftraten (gleiches Datum oder 1 Tag nach der Glucarpidase-Dosis), deren Bezug zu Glucarpidase nicht ausgeschlossen werden kann und die sich laut PT des MedDRA wie folgt einordnen lassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anaphylaktische Reaktion ○ Angioödem ○ Oropharyngeale allergische Zustände (Untermenge von Oropharyngeale Erkrankungen) ○ Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände (im engen Sinne). <p>Alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als allergische Reaktion angegeben wurden, wenn das Startdatum entweder unbekannt war oder welche innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftraten, wurden eingeschlossen, unabhängig davon, ob der jeweilige PT mit einem der oben aufgeführten Begriffe übereinstimmt und unabhängig von der Beziehung zu Glucarpidase.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Typ II/III Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <p>Alle Ereignisse, die sich laut MedDRA nicht eindeutig potenziell als Typ I zuordnen ließen, wurden wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung einer Liste mit allen eindeutigen PT • Überprüfung der PT-Liste durch zwei unabhängige Mediziner und Auswahl eines Begriffs, der sich ihre Meinung nach mit einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ II/III in Verbindung gebracht werden kann • Klärung bei Unstimmigkeiten der Beurteilungen durch die unabhängigen Mediziner und Abgleich der Datenbanken anhand der finalen PT-Liste im Hinblick auf mögliche Typ II/III Ereignisse <p>Es wurden alle Ereignisse eingeschlossen, die sich anhand der oben genannten Methodik einem PT zuordnen ließen und zwischen 3 und 30 Tage Post-Glucarpidase auftraten. Außerdem wurden alle Ereignisse aufgeführt, die vom Prüfarzt als allergische Reaktion angegeben wurden, wenn die Reaktion innerhalb von 3 bis 30 Tagen Post-Glucarpidase auftrat, unabhängig davon, ob der gewählte PT sich mit der oben beschriebenen Methodik zuordnen ließ und unabhängig von einem Bezug zu Glucarpidase.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ausgewählten, möglichen Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I oder II/III (nach Bestätigung oder Ausschluss durch die medizinische Überprüfung) wird auf den gesamten Datensatz angewandt. • Die Gesamtzahl der Vorkommnisse, Anzahl und Prozentsatz werden einzeln für jeden Typ (Typ I, Typ II und/oder Typ III Hypersensitivitätsreaktion) bestimmt • Für diese Fälle wurden Narrative zur Verfügung gestellt. • Hypersensitivitätsreaktion \geq Grade 3 (nur bei bekanntem Schweregrad) werden auf gleiche Weise zusammengefasst. <p>Analyse der Laborparameter</p> <p>Vitalparameter und Labordaten wurden patientenindividuell gelistet und in Relation zum Normbereich sowie nach Schweregrad laut CTCAE (Version 3) klassifiziert.</p> <p>Für jede Labormessung wird eine deskriptive zusammenfassende Tabelle erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • für die tatsächlichen Werte zu Beginn der Studie, • für die einzelnen Werte zu den definierten Zeitpunkten • für Veränderungen der Werte zu den definierten Zeitpunkten gegenüber der Baseline <p>In die Zusammenfassung der Laborparameter werden nur Daten von Patienten mit einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Bewertung nach der Glucarpidase-Gabe aufgenommen.</p> <p>Es werden Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, mit einer Verschlechterung von zwei oder mehr CTCAE Graden sowie Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, mit einer Verschlechterung von zwei oder mehr CTCAE Graden und anschließender Rückkehr zu- oder mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der Thymidin-Subgruppen</p> <p>Für folgende Parameter erfolgte ein Vergleich von Patienten mit- und ohne Verabreichung von Thymidin:</p> <p><u>Baselinecharakteristika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter, Geschlecht, Tumortyp • MTX-Dosierung • maximale MTX-Konzentration Prä-Glucarpidase, Baseline-MTX (d. h. letzter Wert Prä-Glucarpidase); Bestimmung mittels lokalem Assay • Baseline-MTX (d. h. letzter Wert Prä-Glucarpidase); Bestimmung mittels HPLC-Analyse im Zentrallabor • letzter sCr-Wert prä-MTX und Baseline-Wert (letzter Wert Prä-Glucarpidase) • letzte berechnete und berichtete CrCl Prä-MTX und letzter berichteter Baseline Wert (letzter Wert Prä-Glucarpidase) <p><u>CIR der MTX-Konzentration:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Prozentsatz (mit 95%-KI) der Patienten, die eine CIR erreichten, werden zusammengefasst nach Thymidin-Gabe (ja/nein) <p><u>UE:</u></p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein UE auftrat, werden zusammengefasst nach Thymidin-Verabreichung (ja/nein, insgesamt). Zusätzlich wird die gleiche Analyse für alle Ereignisse mit einem CTCAE Grade ≥ 3 sowie UE mit tödlichem Verlauf durchgeführt.</p> <p><u>Todesfälle:</u></p> <p>Alle Todesfälle von Patienten werden gelistet. Todesfälle, nach Verabreichung von Thymidin, werden gesondert zusammengefasst.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Registrierte Patienten</u></p> <p>n = 262 Patienten</p> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><i>Safety-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 214 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Nachgewiesene Glucarpidase Verabreichung: n = 204/214 Patienten ○ Nachweis eines Glucarpidase Follow-up: n = 214/214 Patienten ○ Renale Dysfunktion: n = 191/214 Patienten ○ Verzögerte MTX-Ausscheidung ($\geq 10 \mu\text{mol/l} \geq 42\text{Stunden}$): n = 110/214 Patienten ○ Verzögerte MTX-Ausscheidung mit renaler Dysfunktion: n = 105/214 Patienten <p><i>Efficacy Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration = 203 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ zentrale MTX-HPLC-Population: n = 84 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ lokale MTX-Assay-Population: n = 188 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 205 Patienten <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Ausgeschlossene Patienten: 48/262 (18,3 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Verabreichung von Glucarpidase oder kein Nachweis eines Follow-ups: 48/262 (18,3 %) <p><u>Safety-Population:</u> Ausgeschlossene Patienten: 18/262 (18,3 %)</p> <p><u>Efficacy Population:</u></p> <p><u>Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine MTX-Plasmakonzentrationsbestimmung nach der ersten Dosis Glucarpidase: 11/214 (5,1 %) <p><u>zentrale MTX-HPLC-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine MTX-Plasmakonzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methode im Zentrallabor nach der ersten Dosis Glucarpidase: 130/214 (54,2 %) <p><u>lokale MTX-Assay-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine MTX-Plasmakonzentrationsbestimmung mittels Assay des lokalen Labors nach der ersten Dosis Glucarpidase: 26/214 (12,2 %) <p><u>Renal-Evaluable-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Evaluation der Nierenfunktionsparameter: 9/214 (4,2 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Studie hat im November 1993 begonnen und wurde im Mai 2004 abgeschlossen. Die Veröffentlichung des Studienberichts erfolgte am 07. April 2011. Der Median des Follow-ups betrug 22 Tage (Range 1 - 189 Tage)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety-Population (n = 214):</p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 211 • Mittelwert (SD): 29,67 (23,64) • Median (Min - Max): 17,00 (0,4 - 82,0) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 41 (19,2 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 75 (35,0 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 67 (31,3 %) • ≥ 65 Jahre: 28 (13,1 %) • unbekannt: 3 (1,4 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 71 (33,2 %) • männlich: 123 (57,5 %) • unbekannt: 20 (9,3 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 198 • Mittelwert (SD): 160,31 (23,03) • Median (Min - Max): 163,90 (62,0 - 212,1) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 202 • Mittelwert (SD): 66,88 (28,26) • Median (Min - Max): 65,00 (6,6 - 157,0) <p><u>Körperoberfläche (m²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n = 201</u> • Mittelwert (SD): 1,70 (0,45) • Median (Min - Max): 1,70 (0,33 - 2,94) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Art des Tumors, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 33 (15,4 %) • NHL: 53 (24,8 %) • PZNSL: 20 (9,3 %) • osteogenes Sarkom: 73 (34,1 %) • andere: 10 (4,7 %) • unbekannt: 25 (11,7 %) <p>Efficacy-Population</p> <p>zentrale MTX-HPLC-Population (n = 84):</p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n = 82</u> • Mittelwert (SD): 27,75 (21,02) • Median (Min - Max): 17,00 (0,4 - 82,0) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 10 (11,9 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 35 (41,7 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 29 (34,5 %) • ≥ 65 Jahre: 8 (9,5 %) • unbekannt: 2 (2,4 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 30 (35,7 %) • männlich: 42 (50,0 %) • unbekannt: 12 (14,3 %) <p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 75 • Mittelwert (SD): 165,40 (20,18) • Median (Min - Max): 166,00 (62,0 - 202,8) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 76

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 70,89 (26,60) • Median (Min - Max): 66,90 (6,6 - 134,0) <p><u>Körperoberfläche (m²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 78 • Mittelwert (SD): 1,76 (0,40) • Median (Min - Max): 1,80 (0,33 - 2,65) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Art des Tumors, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 9 (10,7 %) • NHL: 14 (16,7 %) • PZNSL: 3 (3,6 %) • osteogenes Sarkom: 38 (45,2 %) • andere: 7 (8,3 %) • unbekannt: 13 (15,5 %) <p>Efficacy-Population</p> <p>lokale MTX-Assay-Population (n = 188):</p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 187 • Mittelwert (SD): 28,65 (23,34) • Median (Min - Max): 16,00 (0,4 - 82,0) <p><u>Alterskategorie n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 41 (21,8 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 65 (34,6 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 57 (30,3 %) • ≥ 65 Jahre: 24 (12,8 %) • unbekannt: 1 (0,5 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 65 (34,6 %) • männlich: 107 (56,9 %) • unbekannt: 16 (8,5 %) <p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 177 • Mittelwert (SD): 160,32 (23,19) • Median (Min - Max): 164,11 (62,0 - 212,1) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 180 • Mittelwert (SD): 66,63 (28,91) • Median (Min - Max): 64,50 (6,6 - 157,0) <p><u>Körperoberfläche (m²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 1,69 (0,46) • Median (Min - Max): 1,70 (0,33 - 2,94)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Art des Tumors n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 29 (15,4 %) • NHL: 45 (23,9 %) • PZNSL: 18 (9,6 %) • osteogenes Sarkom: 65 (34,6 %) • andere: 10 (5,3 %) • unbekannt: 21 (11,2 %) <p>Efficacy-Population</p> <p>Renal-Evaluable-Population (n = 205):</p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 203 • Mittelwert (SD): 29,62 (23,75) • Median (Min - Max): 17,00 (0,4 - 82,0) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 41 (20,0 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 71 (34,6 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 63 (30,7 %) • ≥ 65 Jahre: 28 (13,7 %) • unbekannt: 2 (1,0 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 69 (33,7 %) • männlich: 118 (57,6 %) • unbekannt: 18 (8,8 %) <p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 193 • Mittelwert (SD): 160,41 (23,27) • Median (Min - Max): 164,00 (62,0 - 212,1) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 196 • Mittelwert (SD): 67,45 (28,41) • Median (Min - Max): 65,20 (6,6 - 157,0) <p><u>Körperoberfläche (m²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 195 • Mittelwert (SD): 1,70 (0,45) • Median (Min - Max): 1,70 (0,33 - 2,94) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Art des Tumors, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 32 (15,6 %) • NHL: 50 (24,4 %) • PZNSL: 20 (9,8 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> osteogenes Sarkom: 69 (33,7 %) andere: 10 (4,9 %) unbekannt: 24 (11,7 %)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Glucarpidase
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Safety-Population: 214 Patienten</p> <p>Die Studienergebnisse aller Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt haben und deren Daten zur Verabreichung von Glucarpidase oder ein Nachweis eines Glucarpidase Follow-up vorlagen, wurden ausgewertet. Für den Nachweis eines Follow-up musste mindestens eins der nachfolgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der MTX-Plasmakonzentration des Patienten mit nominalem oder tatsächlichem Post-Glucarpidase-Zeitpunkt (durch HPLC-Analyse im Zentrallabor oder mittels lokalem Assay) war vorhanden der Patient hatte ein UE Post-Glucarpidase (d. h. jeder Patient in der kombinierten UE-Datenbank) es lag eine Laborauswertung des Patienten zu einem Zeitpunkt nach Glucarpidase-Gabe vor der Patient hatte eine begleitende Medikation nach einer Glucarpidase-Gabe der Patient war nach einer Glucarpidase-Gabe verstorben. <p>In dem Fall, dass ein Patient Glucarpidase erhalten hat, aber keine Daten eines Follow-up vorliegen, wurde dieser Patient nicht zur Berechnung der UE-Prozentsätze herangezogen.</p> <p>Efficacy-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration <ul style="list-style-type: none"> zentrale MTX-HPLC-Population: 84 Patienten lokale MTX-Assay-Population: 188 Patienten Renal-Evaluable-Population: 205 Patienten <p>Anti-Glucarpidase-Antikörperreaktion:</p> <p>Daten zur Bewertung der Anti-Glucarpidase-Antikörperreaktion (aus dem Zeitraum April 1992 bis Oktober 2001) standen zur Auswertung nicht zur Verfügung, wurden aber veröffentlicht (Widemann et al, 2010) (60). Die Daten zur Antikörperreaktion von später entnommenen Proben werden aber in diesem Bericht nicht analysiert, da die verwendeten Methoden nicht alle Immunglobulin-Isotypen nachweisen konnten, unzureichend validiert waren und eine undefinierte Sensitivität und Spezifität aufwiesen.</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen (n/N, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, gesamt: 187/214 (87,4 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung mit Thymidin: 93,9 % ○ Behandlung ohne Thymidin: 85,5 % • SUE, gesamt: 77/214 (36,0 %) <ul style="list-style-type: none"> davon: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ CTCAE Grad 3: 59,9 % ○ Nierenfunktionsstörungen: 22,4% ○ Stomatitis: 15,0 % ○ Übelkeit: 6,5 % ○ Nervensystemstörungen: 6,5 % ○ Erbrechen: 6,1 % • Todesfälle: 25/214 (11,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ innerhalb von 30 Tagen Post-Glucarpidase: 16/214 (7,5 %) ○ nach mehr als 30 Tagen Post-Glucarpidase: 4/214 (1,9 %) ○ unbekannter Zeitpunkt: 5/214 (2,3 %) • häufigste UE (berichtet bei 10 % der Patienten) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktionsstörungen: 35,5 % ○ Stomatitis: 32,2 % ○ Übelkeit: 27,1 % ○ Erbrechen: 26,2 % ○ Diarrhoe: 16,4% • UE mit Bezug Glucarpidase: 20/214 (9,3%) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ≥ Grad 3: 4/214 (1,9 %) ○ SUE: 3/214 (2,4 %) • Hypersensitivität: 13/214 (6,1 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivität Type I: 8/214 (3,7 %) ○ Hypersensitivität Type II: 0 ○ Hypersensitivität Type III: 5/214 (2,3 %) <p>Eine detaillierte Darstellung der UE befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3</p>
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Alle Medikamente wurden während des Krankenhausaufenthalts der Patienten i. v. verabreicht; daher waren keine zusätzlichen Maßnahmen zur Überprüfung der Compliance erforderlich.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)		
Quelle: Studienprotokoll (4), SAP (10), Studienbericht (15) zur Studie PR001-CLN-002		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

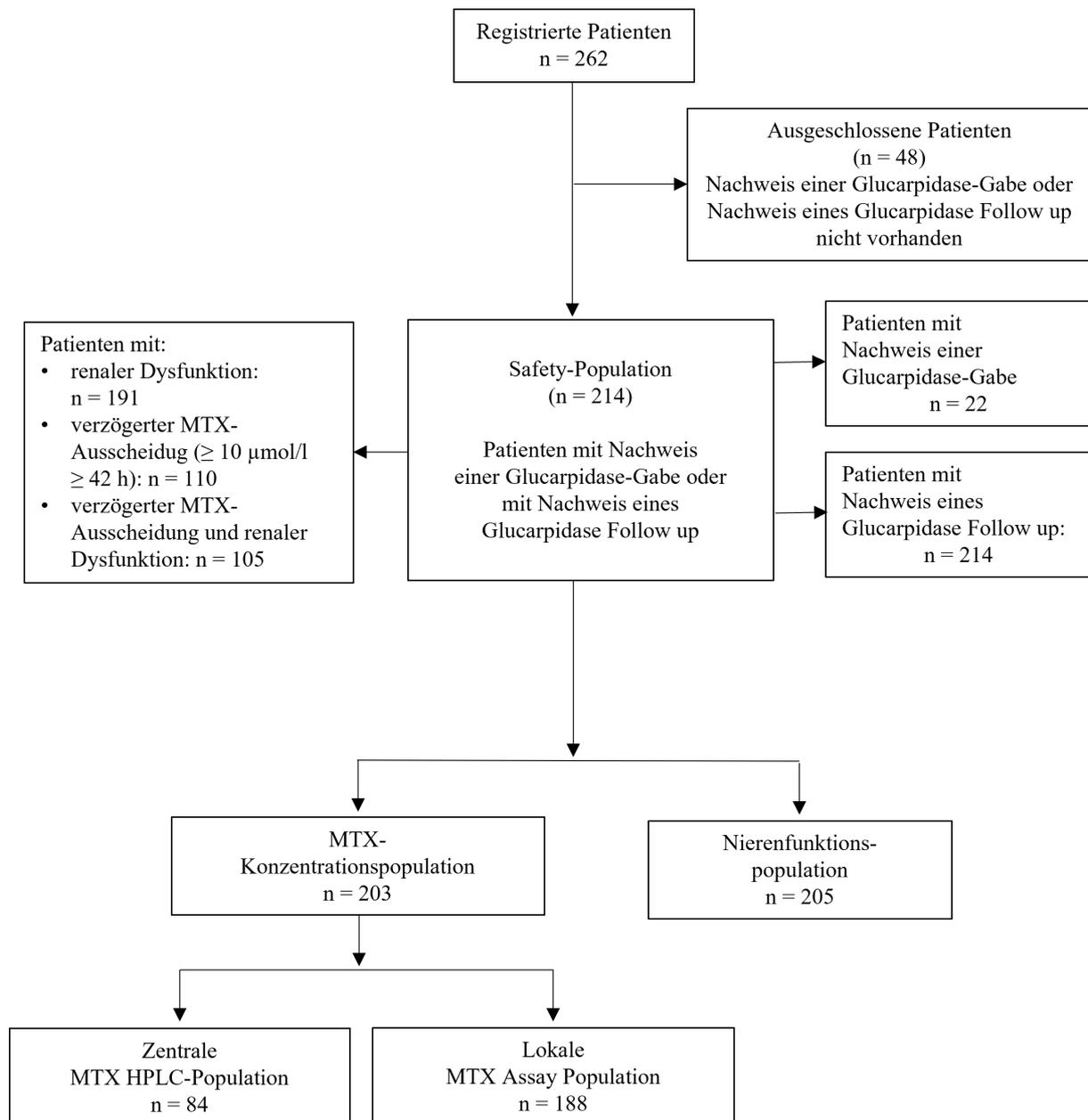


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-002

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-003 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A trial of carboxypeptidase-G2 (CPG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase als ergänzende Behandlung von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung aufgrund einer Niereninsuffizienz.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund: Eine Therapie mit HD-MTX (> 1g/m² BSA) wird bei der Behandlung von lymphoblastischen Krebserkrankungen, bei Osteosarkomen, Kopf- und Halskrebs und Lymphomen, einschließlich PZNSL eingesetzt. MTX wird primär über die Nieren ausgeschieden und kann durch Präzipitation in saurem Urin, direkt oder durch seine Metabolite, eine akute Nephrotoxizität verursachen. Hierdurch kann eine verzögerte MTX-Ausscheidung und eine deutliche Zunahme von MTX-assoziierten hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten verursacht werden. Trotz einer vorangehenden Hydratation, Alkalisierung des Urins, Überwachung der MTX-Serumkonzentration und der pharmakokinetisch geführten Anwendung von Calciumfolinat beträgt die mit HD-MTX-assoziierte Mortalität 4,6 - 5,8 %. Daher werden alternative Methoden benötigt, um Patienten mit persistierend erhöhten MTX-Plasmakonzentrationen zu behandeln. Das Enzym Glucarpidase, hydrolysiert MTX in die inaktiven Metabolite DAMPA und Glutamat.</p> <p>Rationale: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, Compassionate Use Studie. Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase als ergänzende Behandlung von Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung aufgrund einer Niereninsuffizienz. Ein offenes Studiendesign wurde verwendet, da dies am ehestens mit einer Compassionate Use und einer Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Situation vereinbar ist.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien: Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllen, können an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Für den Patienten besteht das Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität nach der Verabreichung von MTX, infolge einer verzögerten MTX-Ausscheidung gemäß einer der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> MTX-Plasmakonzentration (neue Venenpunktur) > 10 µmol/l nach > 36 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MTX-Plasmakonzentration (neue Venenpunktur) > 5 µmol/l nach > 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion • MTX-Plasmakonzentration (neue Venenpunktur) > 3 µmol/l nach > 48 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion <p>2. Dokumentation der verzögerten MTX-Ausscheidung durch serielle MTX-Plasmakonzentrationen (> 2 SD über der mittleren Ausscheidungskurve) mindesten 12 Stunden nach der Verabreichung von MTX</p> <p>3. Niereninsuffizienz angezeigt durch eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verringerte Diurese • sCr > 1,5-fache des ULN und dokumentierter Anstieg während des Zeitraums der MTX-Infusion <p>Zusätzlich ist in Kapitel 5.3 des Studienberichts die Notwendigkeit einer Einwilligungserklärung durch den Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreter genannt.</p> <p>Ausschlusskriterien: Es sind keine Ausschlusskriterien spezifiziert.</p> <p>Abbruchkriterien: Bei Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, wird die Therapie abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die lebensbedrohliche, allergische Symptome entwickeln (z. B. Hypotonie, Pulmonalödem) • Patienten, die nicht mindestens eine logarithmische Verringerung der MTX-Plasmakonzentration, in Folge der spezifizierten Verabreichung von Glucarpidase, zeigen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase</p> <p>Glucarpidase wurde in einer Dosis von 50 U/kg, i. v., über einen Zeitraum von 5 Minuten mittels Infusionspumpe oder Bolusinjektion verabreicht.</p> <p>Patienten, die mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Plasmakonzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration > 1 µmol/l aufwiesen, konnten nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten eine HD-MTX-Therapie vor der Verabreichung von Glucarpidase erhalten. • Die Verabreichung von Calciumfolinat musste 4 Stunden vor der Therapie mit Glucarpidase gestoppt werden und sollte frühestens 1 Stunde nach der letzten Glucarpidase Dosis wieder aufgenommen werden. • Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der letzten Glucarpidase-Dosis wurden 4 Dosen Calciumfolinat (100 mg/m²) im Intervall von 6 Stunden verabreicht, gefolgt von einer beschleunigten Rettungstherapie über 5 Tage.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterstützende Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Übereinstimmung mit den generellen Empfehlungen für Patienten, die mit HD-MTX behandelt werden, erfolgte, zur Aufrechterhaltung einer hohen Urindurchflussrate und eines pH-Wertes > 7,0 des Urins, eine Behandlung mittels i. v. Hydratation und Bikarbonat. • Hämodialyse sollte eingeleitet werden, wenn dies bei Flüssigkeits- oder Elektrolytanomalien angezeigt war • Allergische Symptome sollten unterstützend, nach Bedarf behandelt werden, einschließlich der Verabreichung von Kortikosteroiden und Antihistaminika • Allgemeine unterstützende Behandlung und die Verwendung von geeigneten Antibiotika und Blutprodukten sollten je nach klinischer Indikation eingesetzt werden
5	Spezifisches Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Nutzens von Glucarpidase Einzeldosen bei Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung als Folge einer Niereninsuffizienz • Untersuchung der Pharmakokinetik von MTX nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase • Evaluierung einer Immunreaktion auf Glucarpidase bei Patienten, die mit einer oder mehreren Dosen Glucarpidase behandelt wurden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anteil der Patienten mit Erreichen einer CIR der MTX-Plasmakonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u> • Dauer zwischen der ersten Dosis Glucarpidase bis zum Zeitpunkt an dem die erste MTX-Serumkonzentration, sowie alle nachfolgenden MTX-Serumkonzentrationen, $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ sind • Sensitivitätsanalyse der CIR der MTX-Serumkonzentration • Responder: Patienten mit einer MTX-Serumkonzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in allen Proben nach der ersten Dosis Glucarpidase und einer Baseline MTX-Serumkonzentration $> 1 \mu\text{mol/l}$ <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Veränderung der MTX-Plasmakonzentration im Vergleich zur Baseline (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline zu den Zeitpunkten 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten nach der ersten Dosis Glucarpidase • Erste, maximale, minimale und letzte dokumentierte MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Dauer bis zur ersten, maximalen, minimalen, letzten dokumentierten MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer 80 %-igen, 85 %-igen, 90 %-igen, 95 %-igen und 98 %-igen Reduktion der MTX-Serumkonzentration zum Zeitpunkt der ersten, maximalen, minimale und letzten MTX-Bestimmung wurden dargestellt • Sensitivitätsanalyse der MTX-Serumkonzentration für die Subpopulation der Patienten mit einer Baseline MTX-Serumkonzentration > 1 µmol/l <p><u>Anteil der Patienten, mit einer CIR der MTX-Plasmakonzentration (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Zur MTX-Konzentrationsbestimmung mittels Assay im lokalen Labor kommt es zu einer Interferenz zwischen MTX und dem Metabolit DAMPA und daher zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration. Aus diesem Grund wurden folgende Einschränkungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 Stunden nach Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase ≤ 1 µmol/l • 2 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen > 2 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase ≤ 1 µmol/l • 12 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen > 12 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase ≤ 1 µmol/l • 24 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen > 24 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase ≤ 1 µmol/l <p><u>Veränderung der MTX-Plasmakonzentration im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline zu den Zeitpunkten -5 Tage, -4 Tage, -3 Tage, -2,5 Tage, -2 Tage, -1,5 Tage, -1 Tag, -12 Stunden, -6 Stunden, -5 Stunden, -4 Stunden, -3 Stunden, -2 Stunden, -1 Stunde, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 120 Stunden, 144 Stunden, 168 Stunden, 192 Stunden, 360 Stunden und 528 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase <p><u>Evaluation des Rebounds der MTX-Serumkonzentration (mittels Assay des lokalen Labors)</u></p> <p>Die Definition des Rebounds erfolgte gemäß folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Glucarpidase MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n > 2-fache des Minimums der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt t_n • Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n > 1 µmol/l <p><u>Evaluation der Nierenfunktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sCr • CrCl • BUN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Compassionate Use Studie ohne vorbestimmte Fallzahl. Für die Pharmakokinetik von MTX sollten mindestens 10 Patienten, nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase, evaluiert werden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Für alle statistischen Analysen wurde Version 9.1 der SAS [®] Software auf einem Windows-Betriebssystem verwendet. Aufgrund des Charakters der Compassionate Use Studie wurden nicht bei allen Patienten vollständige Daten erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Patienten mit Daten für die betreffende Analyse in die Analysepopulation eingeschlossen. Die Populationen sind wie folgt definiert: <u>Efficacy-Population:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mit mindestens einer Bestimmung der MTX-Konzentration (mittels HPLC-Methode im Zentrallabor oder lokalem Assay) nach der ersten Dosis Glucarpidase. Zwei Subpopulationen wurden für die Endpunkte genutzt, die auf die MTX-Konzentration bezogen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zentrale MTX-HPLC-Population:</u> Alle Patienten mit mindestens einer Bestimmung der MTX-Konzentration, Post-Glucarpidase, mittels HPLC-Analyse im Zentrallabor ○ <u>lokale MTX-Assay-Population:</u> Alle Patienten mit mindestens einer Bestimmung der MTX Konzentration, Post-Glucarpidase, mittels Assay des lokalen Labors • <u>Renal-Evaluable-Population:</u> Alle Patienten, für die mindestens eine Evaluation der Nierenfunktion, Post-Glucarpidase, erfolgt ist. <u>Safety-Population:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Glucarpidase erhalten haben oder unabhängig von der Verfügbarkeit von Daten zur Verabreichung von Glucarpidase, einen Nachweis eines Follow-up haben. Ein Nachweis zur Nachverfolgung liegt vor, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt wird:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluation der MTX-Serumkonzentration mit einem nominalen oder tatsächlichen Post-Glucarpidase Zeitpunkt ○ WHO-Toxizität (Grad > 0) oder UE ○ Laboruntersuchung Post-Glucarpidase ○ Erhalt einer Begleitmedikation Post-Glucarpidase ○ Eintreten des Todes nach der Verabreichung von Glucarpidase <p>Umgang mit fehlenden Daten: Die mittels HPLC-Methode im Zentrallabor erhobenen MTX-Konzentrationen, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurden für die Evaluation des primären Endpunktes mit einem Wert von $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ imputiert. Für die Evaluation der sekundären Endpunkte wurde ein Wert von $0,05 \mu\text{mol/l}$ angenommen.</p> <p>Deskriptive Statistik: Für kontinuierliche Daten wurde die Anzahl der Beobachtungen, der Mittelwert, SD, der Median, Min, Max bestimmt. Für kategorische Daten wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile bestimmt.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte: Die genannten Analysen der Primären Endpunkte wurden anhand der zentralen MTX-HPLC-Population durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten, die eine CIR erreicht haben, mit Angabe eines zweiseitigen 95 %-KI nach der Methode von Newcombe und Altman • Streudiagramm der CIR anhand der MTX-Serumkonzentration und der Dosisstärke der ersten Dosis Glucarpidase • Sensitivitätsanalyse der CIR der MTX-Serumkonzentration <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: Patienten mit einer MTX-Serumkonzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in allen Proben nach der ersten Dosis Glucarpidase und einer Baseline MTX-Serumkonzentration $> 1 \mu\text{mol/l}$ ○ Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten, der Sensitivitätsanalyse, mit Punktschätzer und zweiseitigen 95 %-KI <p>Analyse der sekundären Endpunkte: Die genannten Analysen der sekundären Endpunkte wurden anhand der zentralen MTX-HPLC-Population, der lokalen MTX-Assay-Population sowie der Renal-Evaluable-Population durchgeführt.</p> <p><u>MTX-Serumkonzentrationen (zentrale MTX-HPLC-Population)</u> Für die folgenden Analysen wurden alle MTX-Konzentrationen der zentralen MTX-HPLC-Population vor der Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase einbezogen (alle Konzentrationen von Patienten, die eine Dosis Glucarpidase erhalten haben, sowie alle Konzentrationen vor der zweiten Dosis, bei Patienten, die mehrere Dosen erhalten haben).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken, Abweichungskoeffizient, geometrisches Mittel sowie das 25 % und 75 % Quantil wurden dargestellt • Es wurde keine Imputation fehlender MTX-Konzentrationen vorgenommen • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer 80 %, 85 %, 90 %, 95 % und 98 % Reduktion der MTX-Serumkonzentration zum Zeitpunkt der ersten, maximalen, minimale und letzten MTX-Bestimmung wurden dargestellt <p>Die folgenden Analysen erfolgten anhand der Patienten der zentralen MTX-HPLC-Population, die mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jeden Patienten, der mehrere Dosen Glucarpidase erhalten hat, wurde ein Streudiagramm der MTX-Serumkonzentration ab Beginn der MTX-Infusion dargestellt <p><u>CIR der MTX-Plasmakonzentration (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, die eine CIR erreichten (alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$) bei denen die Konzentrationsbestimmung mittels lokalen MTX-Assay durchgeführt wurden, sowie prozentualer Anteil an Patienten, die eine CIR erreichen mit Angabe des zweiseitigen 95 %-KI. • Dauer von der ersten Dosis Glucarpidase, bis zum Erreichen einer MTX-Konzentration $\leq 1 \mu\text{mol/l}$, mit allen folgenden MTX-Konzentrationen $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ <p><u>Veränderung der MTX-Serumkonzentrationen im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die folgenden Analysen wurden die MTX-Konzentrationen der lokalen MTX-Assay-Population vor der Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase einbezogen (alle Konzentrationen von Patienten, die eine Dosis Glucarpidase erhalten haben, sowie alle Konzentrationen vor der zweiten Dosis, bei Patienten, die mehrere Dosen erhalten haben): <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline zu den Zeitpunkten -5 Tage, -4 Tage, -3 Tage, -2,5 Tage, -2 Tage, -1,5 Tage, -1 Tag, -12 Stunden, -6 Stunden, -5 Stunden, -4 Stunden, -3 Stunden, -2 Stunden, -1 Stunde, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 120 Stunden, 144 Stunden, 168 Stunden, 192 Stunden, 360 Stunden und 528 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase ○ Deskriptive Statistiken, Abweichungskoeffizient, geometrisches Mittel sowie das 25 % und 75 % Quantil wurden dargestellt ○ Es wurde keine Imputation fehlender MTX-Konzentrationen vorgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die folgenden Analysen erfolgten anhand der Patienten der lokalen MTX-Assay-Population, die mehrere Dosen Glucarpidase erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Streudiagramm der MTX-Serumkonzentration ab Beginn der MTX-Infusion • Die folgenden Analysen erfolgten anhand aller erhobenen MTX-Konzentrationen von Patienten der lokalen MTX-Assay-Population: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Rebound der MTX-Konzentration, sowie Dauer bis zum Rebound und prozentuale Änderung der maximalen MTX-Konzentration im Vergleich zur geringsten MTX-Konzentration Post-Glucarpidase. • Die folgenden Analysen erfolgten anhand der Subgruppe der lokalen MTX-Assay-Population, mit einer Baseline MTX-Konzentration > 1 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline zu den Zeitpunkten -5 Tage, -4 Tage, -3 Tage, -2,5 Tage, -2 Tage, -1,5 Tage, -1 Tag, -12 Stunden, -6 Stunden, -5 Stunden, -4 Stunden, -3 Stunden, -2 Stunden, -1 Stunde, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 120 Stunden, 144 Stunden, 168 Stunden, 192 Stunden, 360 Stunden und 528 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase ○ Erste, maximale, minimale und letzte MTX-Konzentration nach der ersten und vor einer zweiten Dosis Glucarpidase, sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline <p><u>Evaluation der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die folgenden Analysen erfolgten für die Nierenfunktionsparameter berechnete CrCl und BUN anhand der Renal-Evaluable-Population: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken wurden dargestellt ○ Die ersten, maximalen, minimalen und letzten Werte, sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline wurden dargestellt • Die folgenden Analysen erfolgten für die Bestimmung des sCr anhand der Renal-Evaluable-Population. <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken wurden wie folgt, nach Alterskategorien (< 12 Jahre, ≥ 12 - < 18 Jahre, ≥ 18 - < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und für die gesamte Renal-Evaluable-Population dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sCr-Werte nach Zeitpunkten (Tag 1 - 10, 14 Tage und 21 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase) sowie die Veränderung im Vergleich zur Baseline ▪ Erster, maximaler, minimaler und letzter sCr-Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die Veränderung im Vergleich zur Baseline ○ Veränderung des CTCAE Grades im Vergleich zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer bis zum höchsten sCr-Wert nach Beginn der MTX-Infusion sowie nach der ersten Dosis Glucarpidase ○ Kaplan-Meier-Schätzer der Zeit bis zur Verbesserung wurden erstellt und graphisch dargestellt. Bei Patienten ohne Verbesserung vor dem Ende der Datenerhebung, wurde der letzte Zeitpunkt der Datenerhebung als Zensur-Datum verwendet. Die Verbesserung ist definiert als Veränderung des sCr von Grad 2 und darüber zu (1) Grad 0 oder Grad 1 oder (2) Grad 0 ○ Für jeden Patienten, der mehrere Dosen Glucarpidase erhalten hat, wurde ein Streudiagramm der sCr-Werte ab Beginn der MTX-Infusion dargestellt <p>Safety Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE werden gemäß SOC und PT nach MedDRA (Version 13.0) erhoben • Toxizitäten \geq Grad 1 der WHO-Skala für Chemotherapeutika werden dargestellt <p><u>Analyse der Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse auf Basis von eindeutigen PT • Typ I Hypersensitivitätsreaktion: UE musste innerhalb von einem Tag nach der Verabreichung von Glucarpidase auftreten • Typ II/III Hypersensitivitätsreaktion: UE mussten innerhalb von 2 - 30 Tagen nach der Verabreichung von Glucarpidase eintreten • UE, die die PT-Kriterien erfüllten, zu denen der Zeitpunkt des Auftretens jedoch unbekannt war, wurden inkludiert • Aufgrund unzureichender Aufzeichnung der Zeitpunkte des Auftretens, wurde das Auftreten von potenziellen Hypersensitivitätsreaktionen patientenindividuell beschrieben <p>Pharmakokinetische Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken, die SD, das geometrisches Mittel sowie des 25 % und 75 % Quantil der DAMPA-Konzentrationen (Bestimmung mittels HPLC-Methode im Zentrallabor) werden dargestellt <ul style="list-style-type: none"> ○ Für DAMPA-Konzentrationen die als unterhalb des Quantifizierungslimits liegen wurde ein Wert von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ imputiert. ○ Es erfolgte keine Imputation fehlender Konzentrationen • Die pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-2}, C_{max}, T_{max}, C_2, C_0, C_{first}, T_{first}, AUC_{last}, T_{last}, $t_{1/2}$, AUC_{inf} und $t_{1/2\text{pre}}$ wurden für MTX (HPLC-Methode im Zentrallabor und lokaler Assay) und DAMPA (HPLC-Methode im Zentrallabor), mittels nicht-kompartimenteller Analysen mit WinNonline® Professional Version 5.0 (Pharsight Corp, Mountain View, CA, USA), bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit unvollständigen Daten wurden von Fall zu Fall bewertet, um festzustellen, ob ausreichend Daten für eine Schätzung vorliegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken der PK-Parameter werden dargestellt ○ Für jeden Patienten werden normalisierte PK-Parameter berechnet, um den Einfluss von D_{MTX}, C_0 oder $CrCl_{pre}$ auf die Variabilität der PK zu untersuchen, wie sie sich im CV widerspiegelt. Der Effekt der Normalisierung wurde wie folgt geschätzt: Veränderung des CV= $\frac{(CV \text{ des normalisierten Parameters} - CV \text{ des nicht normalisierten Parameters})}{CV \text{ des nicht normalisierten Parameters}} \cdot 100$
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Registrierte Patienten: n = 82 Patienten</p> <p>Behandlungsphase: n = 69 Patienten</p> <p><u>Safety-Population:</u> n = 69 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenz für eine Nachverfolgung: n = 66 <p><u>Efficacy-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Population mit Bestimmung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase: n = 66 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ zentrale MTX-HPLC-Population: n = 30 Patienten ○ lokale MTX-Assay-Population: n = 58 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 58 Patienten <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie: Ausgeschlossene Patienten: 13 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Verabreichung von Glucarpidase oder kein Nachweis einer Nachbeobachtung: 13/82
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient wurde im März 1997 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde im März 2002 abgeschlossen. Der Zeitraum für die Nachbeobachtung betrug 26 Tage (\pm 67 Tage). Der Studienbericht wurde am 01. Dezember 2010 abgeschlossen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety-Population (n = 69):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 61 • Mittelwert (SD): 26,8 (22,08) • Median (Min - Max): 15,0 (0 - 71) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 16 (23,2 %) • \geq 12 - < 18 Jahre: 20 (29,0 %) • \geq 18 - < 65 Jahre: 20 (29,0 %) • \geq 65 Jahre: 5 (7,2 %) • unbekannt: 8 (11,6 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 61

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 159,85 (25,60) • Median (Min - Max): 168,00 (74,5 - 195,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 63 • Mittelwert (SD): 61,95 (25,39) • Median (Min - Max): 65,50 (7,6 - 110,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 62 • Mittelwert (SD): 1,60 (0,45) • Median (Min - Max): 1,73 (0,41 - 2,42) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 22 (31,9 %) • NHL: 19 (27,5 %) • primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (PCNSL): 3 (4,3 %) • osteogene Sarkome: 11 (15,9 %) • andere: 8 (11,6 %) • unbekannt: 6 (8,7 %) <p>Efficacy Population</p> <p>zentrale MTX-HPLC-Population (n = 30):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 24 • Mittelwert (SD): 32,0 (22,49) • Median (Min - Max): 16,5 (5 - 67) <p><u>Alterskategorie, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 4 (13,3 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 9 (30,0 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 10 (33,3 %) • ≥ 65 Jahre: 1 (3,3 %) • unbekannt: 6 (20,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 25 • Mittelwert (SD): 167,35 (19,33) • Median (Min - Max): 170,00 (105,0 - 193,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 69,10 (21,48) • Median (Min - Max): 73,00 (25,0 - 99,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 25 • Mittelwert (SD): 1,73 (0,36)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Median (Min - Max): 1,83 (0,82 - 2,23) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 9 (30,0 %) • NHL: 8 (26,7 %) • PZNSL: 2 (6,7 %) • osteogene Sarkome: 4 (13,3 %) • andere: 2 (6,7 %) • unbekannt: 5 (16,7 %) <p>lokale MTX-Assay-Population (n = 58):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 58 • Mittelwert (SD): 26,4 (22,29) • Median (Min - Max): 15,0 (0 - 71) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 16 (27,6 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 19 (32,8 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 18 (31,0 %) • ≥ 65 Jahre: 5 (8,6 %) • unbekannt: 0 <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 57 • Mittelwert (SD): 160,51 (26,05) • Median (Min - Max): 169,00 (74,5 - 195,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 57 • Mittelwert (SD): 59,98 (25,54) • Median (Min - Max): 63,00 (7,6 - 110,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 58 • Mittelwert (SD): 1,59 (0,46) • Median (Min - Max): 1,73 (0,41 - 2,42) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 19 (32,8 %) • Non-Hodgkin-Lymphome: 18 (31,0 %) • PZNSL: 3 (5,2 %) • osteogene Sarkome: 11 (19,0 %) • andere: 7 (12,1 %) • unbekannt: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Renal-Evaluable-Population (n = 58):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 58 • Mittelwert (SD): 25,6 (21,86) • Median (Min - Max): 15,0 (0 - 71) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 16 (27,6 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 20 (34,5 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 17 (29,3 %) • ≥ 65 Jahre: 5 (8,6 %) • unbekannt: 0 <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 57 • Mittelwert (SD): 160,29 (25,94) • Median (Min - Max): 168,00 (74,5 - 195,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 57 • Mittelwert (SD): 60,30 (25,59) • Median (Min - Max): 64,00 (7,6 - 110,0) <p><u>Körperoberfläche (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 58 • Mittelwert (SD): 1,59 (0,46) • Median (Min - Max): 1,74 (0,41 - 2,42) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 20 (34,5 %) • NHL: 18 (31,0 %) • PZNSL: 3 (5,2 %) • osteogene Sarkome: 11 (19,0 %) • andere: 6 (10,3 %) • unbekannt: 0
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es erfolgte keine Einteilung in Gruppen, da es sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie handelt. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Safety-Population: 66 Patienten</p> <p>Efficacy Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration: <ul style="list-style-type: none"> ○ zentrale MTX-HPLC-Population: 30 Patienten ○ lokale MTX-Assay-Population: 58 Patienten • Renal-Evaluable-Population: 58 Patienten
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	Obwohl im Protokoll nicht angegeben, wurden die Laborparameter Bilirubin und Cholinesterase analysiert und berichtet.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen während des 26-tägigen (\pm 67 Tage) Sicherheitsfollow-up (n/N, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 51/66 (77,3 %) • SUE: 25/66 (37,9 %) • Tödliche UE: 6/66 (9,1 %) • WHO-Toxizitäten: 44/66 (66,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 1: 3/66 (4,5 %) ○ Grad 2: 12/66 (18,2 %) ○ Grad 3: 9/66 (13,6 %) ○ Grad 4: 20/66 (30,3 %) <p>Die detaillierte Darstellung der UE erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3</p>
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Compliance-Raten: Die Compliance wurde durch die überwachte Vorbereitung und Verabreichung des Prüfpräparats unter kontrollierten stationären Bedingungen sichergestellt.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad IV)
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) Quelle: Studienprotokoll (5), SAP (11), Studienbericht (16) zur Studie PR001-CLN-003 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

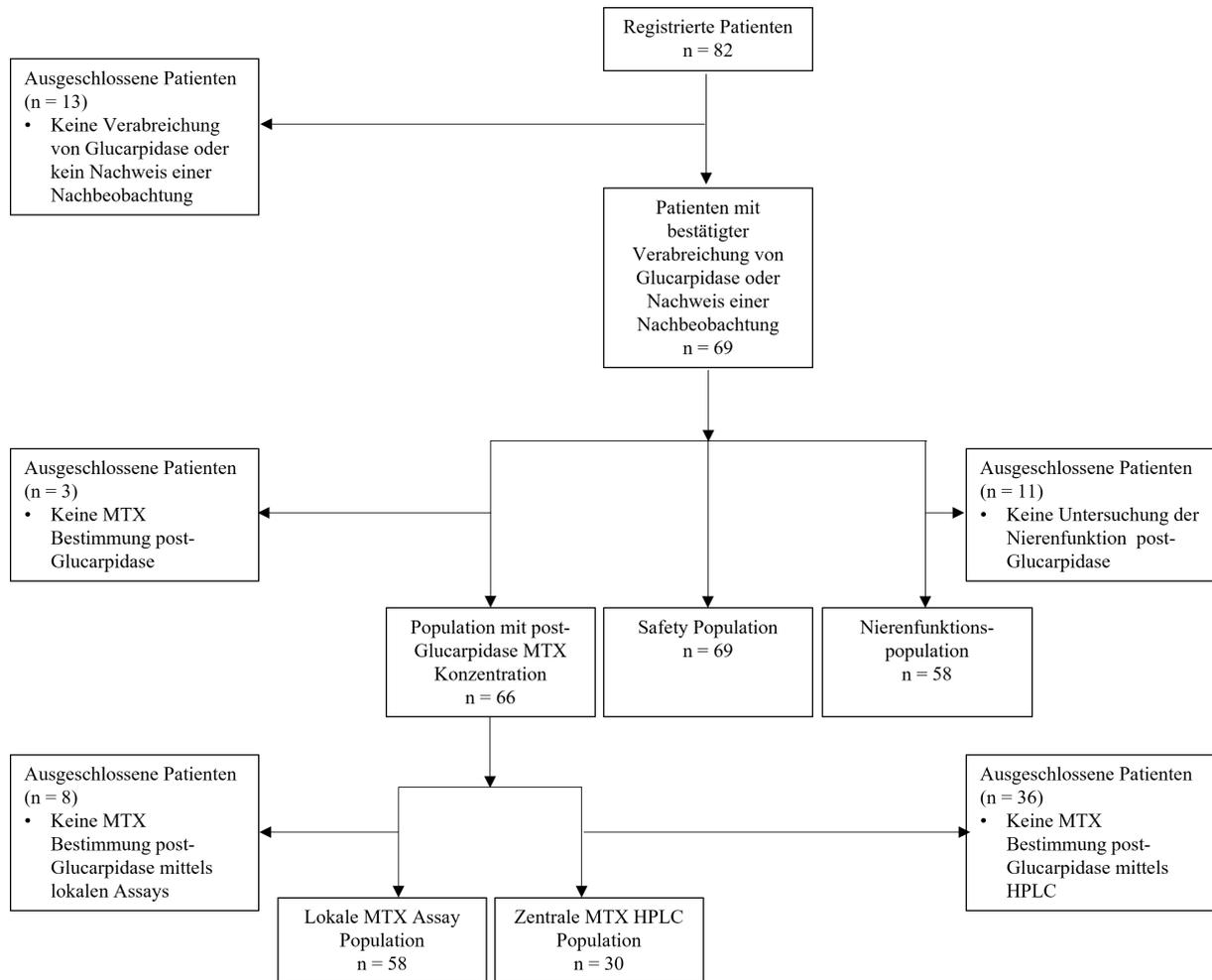


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-003

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-006 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Special exception protocol for the use of carboxypeptidase-G₂ for MTX toxicity.</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Glucarpidase bei Patienten mit HD-MTX-induzierter Nephrotoxizität und verzögerter MTX-Ausscheidung.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Eine Therapie HD-MTX (> 1g/m², BSA) wird bei der Behandlung von lymphoblastischen Krebserkrankungen, bei Osteosarkomen, bei Tumoren des Kopf- und Nackenbereichs und Lymphomen, einschließlich PZNSL, angewandt. MTX wird primär über die Nieren ausgeschieden und kann durch Präzipitation in saurem Urin, direkt oder durch seine Metabolite, eine akute Nephrotoxizität verursachen. Hierdurch kann eine verzögerte MTX-Ausscheidung und eine deutliche Zunahme von MTX-assoziierten hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten verursacht werden. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit reduzierter MTX-Ausscheidung infolge einer Niereninsuffizienz sind ineffektiv. Daher werden alternative Methoden benötigt, um Patienten mit persistierend erhöhten MTX-Konzentrationen zu behandeln. Das Enzym Glucarpidase hydrolysiert MTX in die inaktiven Metabolite DAMPA und Glutamat. In Studien mit Rhesusaffen, war Glucarpidase (50 U/kg) in der Lage, MTX-Konzentrationen von 10 µmol/l innerhalb von 30 Minuten auf eine nicht toxische Konzentration von < 0,05 µM zu reduzieren.</p> <p>Rationale: Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, Compassionate Use Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Glucarpidase bei Patienten mit HD-MTX-induzierter Nephrotoxizität und verzögerter MTX-Ausscheidung. Ein offenes Studiendesign wurde verwendet, da dies am ehestens mit einer Compassionate Use und einer Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Situation vereinbar ist.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien: Patienten jeden Alters, mit Anzeichen und Symptomen einer MTX-Toxizität sowie den folgenden Nachweisen von Toxizität und Niereninsuffizienz können an der Studie teilnehmen:</p> <p><u>Patienten mit Osteosarkomen</u> Patienten mit Osteosarkomen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen können an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Plasmakonzentration > 50 µmol/l 24 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion • MTX-Plasmakonzentration > 5 µmol/l 48 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MTX-Plasmakonzentration > 2 SD über der mittleren MTX-Ausscheidungskurve > 12 Stunden nach Verabreichung von MTX und abnorme Nierenfunktion, definiert durch einen >2-fachen Anstieg des sCr im Vergleich zur Baseline (prä-MTX) <p><u>Alle anderen Patienten</u></p> <p>Alle anderen Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen können an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Plasmakonzentration > 10 µmol/l mindestens 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion • MTX Plasmakonzentration > 2 SD über der mittleren MTX Ausscheidungskurve mindestens 12 Stunden nach Verabreichung von MTX und abnorme Nierenfunktion, definiert durch einen sCr > 1,5-fach des ULN oder CrCl < 60 ml/min mindestens 12 Stunden nach der Verabreichung von MTX <p>Jeder Patient wird von Fall zu Fall beurteilt. Erfüllt ein Patient nicht die genauen Einschlusskriterien, ist die Pharmamanagement-Abteilung des NCI, durch den Prüfarzt zu konsultieren</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Es sind keine Ausschlusskriterien vordefiniert.</p> <p>Abbruchkriterien:</p> <p>Bei Eintritt eines der folgenden Kriterien ist die Therapie mit Glucarpidase abubrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat eine allergische Reaktion • Eine Toxizität nach CTCAE ≥ Grad 3 tritt ein, die nach Ermessen des Prüfarztes in Zusammenhang mit Glucarpidase steht
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Patienten sollten eine oder zwei Dosen Glucarpidase von 50 U/kg über einen Zeitraum von 5 Minuten als i. v. Bolusinjektion erhalten. Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration < 100 µM, unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase, sollten eine Dosis erhalten. Patienten mit einer MTX-Plasmakonzentration > 100 µM, unmittelbar vor der Verabreichung von Glucarpidase, konnten 48 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase eine zweite Dosis erhalten.</p> <p><u>Dosierung bei stark adipösen Patienten:</u></p> <p>Stark adipöse Patienten (tatsächliches, adipöses Körpergewicht (adipose body weight, ABW)) > 30 % des idealen Körpergewichts (ideal body weight, IBW) sollten auf Basis des schlanken Körpergewichts (LEAN body weight, LBW), gemäß folgender Formel, dosiert werden (alle Gewichte in kg):</p> $LBW = IBW + 0,4 (ABW - IBW)$ <p>Das ideale Körpergewicht wurde anhand folgender Formel berechnet:</p> <p>Männer: $IBW = 50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg (jeder Zoll > 5 Fuß)}$</p> <p>Frauen: $IBW = 45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg (jeder Zoll > 5 Fuß)}$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ab November 2005 betrug die maximale Einzeldosis Glucarpidase 2.000 U, unabhängig des Körpergewichts.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten sollten vor der Verabreichung von Glucarpidase weiterhin i. v. Calciumfolinat erhalten. Hierbei wurde eine Dosis von 1.000 mg/m², alle 6 Stunden oder eine Dosis entsprechend der lokalen Standardtherapie verabreicht. • 2 Stunden vor, sowie 2 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase sollte keine Behandlung mit Calciumfolinat erfolgen. • Nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase sollte eine Dosis Calciumfolinat von 250 mg/m², alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden. Anschließend konnte die Calciumfolinat-Dosis auf Basis der Bestimmungen der MTX-Plasmakonzentration mittels lokalem Assay angepasst werden. • Die Fortführung einer i. v. Hydratation mit Natriumbikarbonat-haltigen Flüssigkeiten (Erzielen eines Urin pH-Werts > 7), sowie die Aufrechterhaltung einer hohen Urindurchflussrate wurden empfohlen. • Die Einleitung einer Dialyse sollte erfolgen, sofern diese durch Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter angezeigt war. • Eine allgemeine unterstützende Behandlung wurde empfohlen.
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <p>Das primäre Studienziel ist die Bestätigung der Wirksamkeit von Glucarpidase durch die Evaluation der MTX-Plasmakonzentration (bestimmt mittels HPLC-Methode im Zentrallabor) nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase. Patienten, die unter einer MTX-Toxizität leiden und für die es keine andere Behandlungsmöglichkeit gibt, soll dabei auf Basis einer Compassionate Use Zugang zu Glucarpidase ermöglicht werden.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstration einer nachhaltigen Reduktion der MTX-Plasmakonzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase • Erfassen von zusätzlichen Daten bezüglich der MTX-Toxizität und Sicherheit • Ursprünglich war im Studienprotokoll die Evaluation einer Immunreaktion (Bestimmung von Anti-Glucarpidase-Antikörpern) bei Patienten, die mit Glucarpidase behandelt wurden, vorgesehen. Daten zur Erhebung der Immunreaktion liegen jedoch nicht vor.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Anteil der Patienten mit einer CIR (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <p>Dauer zwischen der ersten Dosis Glucarpidase und dem ersten Zeitpunkt zu dem die MTX-Plasmakonzentration, sowie alle nachfolgenden MTX-Plasmakonzentrationen, ≤ 1 µmol/l</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: Patienten, deren MTX-Plasmakonzentration in allen Proben nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ und deren letzte Prä-Glucarpidase MTX-Plasmakonzentration $\geq 1 \mu\text{mol/l}$ war. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zur Baseline (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration zu den Zeitpunkten 15 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 Tage, 15 Tage und 22 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Erste, maximale, minimale und letzte dokumentierte MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Dauer bis zur ersten, maximalen, minimalen und letzten dokumentierten MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase • Sensitivitätsanalyse der Subgruppe an Patienten, deren Baseline MTX-Konzentration $> 1 \mu\text{mol/l}$ war <p><u>Rebound der MTX-Plasmakonzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <p>Ein Rebound ist definiert als erneuter Anstieg der MTX-Konzentration im Anschluss an eine Post-Glucarpidase Reduktion der MTX-Konzentration, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Glucarpidase MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n > 2-mal der Min MTX-Konzentration Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt t_n • Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt t_n ausgehend vom Min vor dem Zeitpunkt t_n $> 1 \mu\text{mol/l}$ <p><u>Messung der MTX-Plasmakonzentration (lokale MTX-Assay Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline zu den Zeitpunkten 5 Tage, -4 Tage, -3 Tage, -2,5 Tage, -2 Tage, -1,5 Tage, -1 Tag, -12 Stunden, -6 Stunden, -5 Stunden, -4 Stunden, -3 Stunden, -2 Stunden, -1 Stunde, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 4Stunden, 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 Tage, 15 Tage und 22 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase • Erste, maximale, minimale und letzte MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline <p><u>Anteil der Patienten mit einer CIR (lokale MTX-Assay Population)</u></p> <p>Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der MTX-Konzentration mittels Assay des lokalen Labors, durch eine Interferenz von DAMPA mit der Ausgangssubstanz MTX, wurden folgende Einschränkungen vorgenommen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 0 Stunden nach Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ • ≥ 1 Kalendertag nach der Verabreichung von Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen 1 Tag nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ (Ausschluss aller MTX-Konzentrationen, die am gleichen Kalendertag erhoben wurden, zu dem die erste Dosis Glucarpidase verabreicht wurde) • ≥ 2 Kalendertage nach der Verabreichung von Glucarpidase: CIR liegt vor, wenn alle MTX-Plasmakonzentrationen 2 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ (Ausschluss aller MTX-Konzentrationen, die am gleichen Kalendertag erhoben wurden, zu dem die erste Dosis Glucarpidase verabreicht wurde, sowie diejenigen des Folgetags) <p><u>Evaluation der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sCr • berichteten und berechnete CrCl • BUN
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es handelt sich um eine Compassionate Use Studie ohne vorbestimmte Fallzahl.</p> <p>Eine Interim-Analyse der Efficacy- und Safety-Daten von 8 Patienten wurde im Juli 2005 berichtet. Anschließend wurden die Ergebnisse von 68 Patienten, die bis November 2005 behandelt wurden, im August 2006 und Februar 2009 berichtet.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</p> <p>Patient</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS[®] Version 9.1 auf einem Windows Betriebssystem vorgenommen. Aufgrund des Charakters der Compassionate Use Studie wurden nicht für alle Patienten vollständige Datensätze erhoben. Alle Patienten mit Daten für die betrachtete Auswertung wurden für die Analyse eingeschlossen. Die Populationen sind wie folgt definiert:</p> <p><u>Efficacy Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration: Alle Patienten mit mindestens einer Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration (mittels HPLC-Methode im Zentral-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>labor oder mit einem im lokalen Labor verwendeten Assay) nach der ersten Dosis Glucarpidase</p> <ul style="list-style-type: none"> • zentrale MTX-HPLC-Population: Alle Patienten mit mindestens einer MTX-Plasmakonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase, die mittels HPLC-Methode in einem Zentrallabor bestimmt wurde • lokale MTX-Assay-Population: Alle Patienten mit mindestens einer MTX-Plasmakonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase, die mittels eines Assays des lokalen Labors bestimmt wurde • Renal-Evaluable-Population: Alle Patienten, bei denen nach der ersten Dosis Glucarpidase mindestens eine Untersuchung der Nierenfunktion (sCr oder CrCl) vorgenommen wurde <p><u>Safety-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Glucarpidase erhalten haben (d. h. entweder Daten zur Dosierung oder Datum und Uhrzeit der Verabreichung waren verfügbar) oder Patienten, zu denen einen Nachweis eines Follow-up nach der ersten Dosis Glucarpidase vorhanden war. Ein Nachweis des Follow-up liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration mit nominalem oder tatsächlichem Post-Glucarpidase Zeitpunkt ○ Auftreten eines dokumentierten UE ○ Vorliegen einer Laboruntersuchung zu einem Zeitpunkt Post-Glucarpidase ○ Erhalt einer Begleitmedikation Post-Glucarpidase ○ Eintreten des Todes Post-Glucarpidase <p>Umgang mit fehlenden Daten:</p> <p>Es wurde keine Anpassung der Kovarianten durchgeführt. Es wurde keine Imputation fehlender MTX-Konzentrationswerte durchgeführt</p> <p>Deskriptive Statistiken:</p> <p>Deskriptive Statistiken für kontinuierliche Variablen beinhalteten folgende Parameter: die Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, SD, Median sowie Min, Max.</p> <p>Kategorische Variablen wurden mittels Häufigkeitsverteilung (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten) dargestellt.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte:</p> <p>Die genannten Analysen der primären Endpunkte wurden anhand der zentralen MTX-HPLC-Population durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer CIR wurde mit einem 95 %-KI nach der Methode von Newcombe und Altmann dargestellt. • Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die CIR durchgeführt. Als Responder wurden die Patienten definiert, deren MTX-Plasmakonzentration in allen Proben nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ und deren letzte Prä-Glucarpidase MTX Plasmakonzentration $\geq 1 \mu\text{mol/l}$ war. Die Anzahl und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Anteil der Patienten, die diese eingeschränkte CIR erreichten, wurden mit einem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p>Die genannten Analysen der sekundären Endpunkte wurden anhand der zentralen MTX-HPLC-Population, der lokalen MTX-Assay-Population sowie der Renal-Evaluable-Population durchgeführt.</p> <p><u>MTX-Konzentrationen (zentralen MTX-HPLC-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die folgenden Analysen wurden alle MTX-Konzentrationen der zentralen MTX-HPLC-Population vor der Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase einbezogen (alle MTX-Konzentrationen von Patienten, die eine Dosis Glucarpidase erhalten haben, sowie alle Konzentrationen vor der zweiten Dosis, bei Patienten, die mehrere Dosen erhalten haben): • MTX-Konzentration im zeitlichen Verlauf nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Erste, maximale, minimale und letzte dokumentierte MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Dauer bis zur ersten, maximalen, minimalen und letzten dokumentierten MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase • Anteil der Patienten, die, nach einer Dosis Glucarpidase, eine Reduktion der MTX-Konzentration erreichten zum Zeitpunkt der ersten, der maximalen, minimalen und der letzten MTX-Konzentration, nach dem Grad der Reduktion von mindestens 80 %, 85 %, 90 %, 95 % und 98 % <p><u>Rebound der MTX-Konzentration (zentrale MTX-HPLC-Population)</u></p> <p>Für die folgenden Analysen wurden alle Patienten, bei denen eine MTX-Konzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methode im Zentrallabor erfolgte, eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die einen Rebound der MTX-Konzentrationen hatten • Dauer bis zum Rebound <p><u>CIR der MTX-Plasmakonzentration (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Anteils an Patienten der lokalen MTX-Assay-Population., mit einer CIR (alle MTX-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis Glucarpidase $\leq 1 \mu\text{mol/l}$) <p><u>Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zur Baseline (lokale MTX-Assay-Population)</u></p> <p>Für die folgenden Analysen wurden die MTX-Konzentrationen der lokalen MTX-Assay-Population vor der Verabreichung einer zweiten Dosis Glucarpidase einbezogen (alle Konzentrationen von Patienten, die eine Dosis Glucarpidase erhalten haben, sowie alle Konzentrationen vor der zweiten Dosis, bei Patienten, die mehrere Dosen erhalten haben):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MTX-Konzentration sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf nach der ersten Dosis Glucarpidase • Erste, maximale, minimale und letzte MTX-Konzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline • Für Patienten, die eine zweite Dosis Glucarpidase erhalten haben, wird die Reduktion der MTX-Konzentration zusammengefasst und/oder aufgelistet. • Für die Subgruppe der Patienten, deren Baseline MTX-Konzentration > 1 µmol/l war, wurden Sensitivitätsanalysen mit der zuvor genannten Methodik durchgeführt. <p><u>Evaluation der Nierenfunktion (Renal-Evaluable-Population)</u></p> <p>Die Auswertung der folgenden Parameter erfolgte anhand der Renal-Evaluable-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCr • Die Dauer bis zur Erholung, definiert als Veränderung des sCr von Grad 2 und darüber zu (1) Grad 0 oder Grad 1 oder (2) Grad 0, wurde dargestellt. • Der sCr und dessen Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde nach Zeitpunkten (1 - 10 Tage, 14 Tage und 21 Tage nach der ersten Dosis Glucarpidase) und Alterskategorien dargestellt. • Der erste, maximale, minimale und letzte sCr-Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase, sowie die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline, wurde nach Alterskategorien dargestellt. • Veränderung des CTCAE Grads des sCr-Werts von der Baseline (Prä-Glucarpidas) zu Post-Baseline-Werten zu verschiedenen Zeitpunkten • Die Veränderungen des CTCAE Grads wurden im Vergleich zur Baseline und zum Prä-MTX-Konzentration dargestellt. • Die Dauer zwischen der ersten Dosis Glucarpidase und dem höchsten sCr-Wert wurde dargestellt. • Der erste, maximale, minimale und letzte Wert nach der ersten Dosis Glucarpidase wurde für die berechnete und berichtete CrCl und BUN, mit der prozentualen Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. <p>Safety Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE wurden nach MedDRA (Version 13.0) kodiert und klassifiziert, nach SOC und PT, dargestellt • Schweregrad der UE nach CTCAE • Darstellung der tödlichen UE <p>Analyse der Hypersensitivitätsreaktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse erfolgte in einem zweistufigen Prozess. Zunächst erfolgte eine programmatische Analyse, gefolgt von einer medizinischen Überprüfung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Programmatische Analyse</i></p> <p><u>Typ I Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Ereignisse, die innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftraten (gleiches Datum oder 1 Tag nach der Glucarpidase-Dosis), deren Bezug zu Glucarpidase nicht ausgeschlossen werden kann und die sich laut PT des MedDRA wie folgt einordnen lassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ anaphylaktische Reaktion ○ Angioödem ○ oropharyngeale allergische Zustände (Untermenge von Oropharyngeale Erkrankungen) ○ anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände (im engen Sinne) • Alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als allergische Reaktion angegeben wurden, wenn das Startdatum entweder unbekannt war oder innerhalb eines Tages nach einer Glucarpidase-Dosis auftrat, wurden eingeschlossen, unabhängig davon, ob er sich nach PT mit einem der oben aufgeführten Begriffe übereinstimmt und unabhängig von der Beziehung zu Glucarpidase <p><u>Typ II/III Hypersensitivitätsreaktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Ermangelung einer relevanten MedDRA-Bezeichnung, wurden potenzielle Begriffe, die auf eine Typ II/III Hypersensitivitätsreaktion hindeuten durch folgende Prozesse identifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstellung einer Liste mit allen eindeutigen PT ○ Review der Ereignisse anhand der PT-Liste durch zwei unabhängige Mediziner ○ Klärung bei Unstimmigkeiten der Beurteilungen durch die unabhängigen Mediziner und Abgleich der Datenbanken anhand der finalen PT-Liste im Hinblick auf mögliche Typ II/III Ereignisse • Es wurden alle Ereignisse eingeschlossen, die sich anhand der oben genannten Methodik einem PT zuordnen ließen und zwischen 3 und 30 Tage Post-Glucarpidase auftraten. Außerdem wurden alle Ereignisse aufgeführt, die vom Prüfarzt als allergische Reaktion angegeben wurden, wenn die Reaktion innerhalb von 3 bis 30 Tagen Post-Glucarpidase auftrat, unabhängig davon, ob der gewählte PT sich mit der oben beschriebenen Methodik zuordnen ließ und unabhängig von einem Bezug zu Glucarpidase. <p><i>Medizinischen Überprüfung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Programmatisch selektierte, mögliche Typ I oder Typ II/III Hypersensitivitätsreaktionen wurden unter Einbezug aller bekannten klinischen Informationen geprüft • Die Anzahl an Hypersensitivitätsreaktionen sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, wurden nach Typ der Hypersensitivitätsreaktion berichtet <p><i>Pharmakokinetische Analysen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die folgenden PK-Parameter wurden für MTX (zentrale MTX-HPLC-Population und lokale MTX-Assay-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population) und DAMPA (zentrale MTX-HPLC-Population): AUC₀₋₂, C_{may}, T_{max}, C₂, C₀, C_{first}, T_{first}, AUC_{last}, C_{last}, T_{last}, t_{1/2}, AUC_{inf} und t_{1/2pre}</p> <ul style="list-style-type: none"> Die PK-Parameter wurden normalisiert um den Einfluss von D_{MTX}, C₀ oder CrCl_{pre} auf die Variabilität der PK-Parameter zu beurteilen Deskriptive Statistiken der PK-Parameter und der normalisierten PK-Parameter wurden dargestellt Normalisierte PK-Parameter wurden berechnet, um den Einfluss von D_{MTX}, C₀ oder CrCl_{pre} auf die Variabilität der PK zu untersuchen, wie sie sich im CV widerspiegelt. Der Effekt der Normalisierung wurde wie folgt geschätzt: $\frac{\text{Veränderung des CV} = (\text{CV des normalisierten Parameters} - \text{CV des nicht normalisierten Parameters})}{\text{CV des nicht normalisierten Parameters}} \cdot 100$
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Registrierte Patienten: n = 184 Patienten</p> <p>Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> Safety-Population: n = 149 Patienten Population mit Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration: n = 134 Patienten <ul style="list-style-type: none"> zentrale MTX-HPLC-Population: n = 27 Patienten lokale MTX-Assay-Population: n = 134 Patienten Renal-Evaluable-Population : n = 140 Patienten <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</p> <p>Safety-Population: Ausgeschlossene Patienten: 35/184 (19,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Nachweis der Verabreichung von Glucarpidase oder eines Follow-up: 35/184 (19,0 %) <p>Population mit Post-Glucarpidase MTX-Konzentration:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Nachweis der Verabreichung von Glucarpidase oder eines Follow-up: 35/184 (19,0 %) keine MTX-Plasmakonzentration nach der ersten Dosis Glucarpidase: 15/184 (8,1 %) <p>zentrale MTX-HPLC-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Nachweis der Verabreichung von Glucarpidase oder eines Follow-up: 35/184 (19,0 %) keine MTX-Plasmakonzentrationsbestimmung mittels HPLC-Methode im Zentrallabor nach der ersten Dosis Glucarpidase: 122/184 (66,3 %) <p>Lokale MTX-Assay-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Nachweis der Verabreichung von Glucarpidase oder eines Follow-up: 35/184 (19,0 %) keine MTX Plasmakonzentrationsbestimmung mittels Assay des lokalen Labors nach der ersten Dosis Glucarpidase: 15/184 (19,0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Renal-Evaluable-Population</u> <ul style="list-style-type: none"> kein Nachweis der Verabreichung von Glucarpidase oder eines Follow-up: 35/184 (19,0 %) keine Evaluation der Nierenfunktionsparameter: 9/184 (4,9 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient wurde im Juni 2004 in die Studie aufgenommen. Die Behandlung des letzten Patienten wurde im April 2007 abgeschlossen. Der Zeitraum für die Nachbeobachtung betrug 37 Tage (\pm 63 Tage). Der Studienbericht wurde am 20. April 2011 abgeschlossen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety-Population (n = 149):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 149 Mittelwert (SD): 31,8 (24,33) Median (Min - Max): 18,0 (0 - 85) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> < 12 Jahre: 30 (20,1 %) \geq 12 - < 18 Jahre: 42 (28,2 %) \geq 18 - < 65 Jahre: 55 (36,9 %) \geq 65 Jahre: 22 (14,8 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> weiblich: 54 (36,2 %) männlich: 94 (63,1 %) unbekannt: 1 (0,7 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 143 Mittelwert (SD): 161,68 (25,46) Median (Min - Max): 165,0 (54,0 - 264,6) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 149 Mittelwert (SD): 67,17 (29,65) Median (Min - Max): 68,20 (3,5 - 155,4) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 143 Mittelwert (SD): 1,70 (0,48) Median (Min - Max): 1,78 (0,25 - 2,70) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ALL: 34 (22,8 %) NHL: 33 (22,1 %) PZNSL: 27 (18,1 %) osteogene Sarkome: 44 (29,5 %) andere: 9 (6,0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • unbekannt: 2 (1,3 %) <p>zentrale MTX-HPLC-Population (n = 27):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 30,6 (24,29) • Median (Min - Max): 16,0 (5 - 84) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 3 (11,1 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 11 (40,7 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 9 (33,3 %) • ≥ 65 Jahre: 4 (14,8 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 10 (37,0 %) • männlich: 17 (63,0 %) • unbekannt: 0 <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 169,22 (14,22) • Median (Min - Max): 167,64 (128,3 - 198,1) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 67,52 (21,27) • Median (Min - Max): 67,30 (24,8 - 119,0) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 27 • Mittelwert (SD): 1,75 (0,32) • Median (Min - Max): 1,76 (0,94 - 2,45) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 3 (11,1 %) • NHL: 6 (22,2 %) • PZNSL: 4 (14,8 %) • osteogene Sarkome: 12 (44,4 %) • andere: 2 (7,4 %) • unbekannt: 0 <p>lokale MTX-Assay-Population (n = 134):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 134 • Mittelwert (SD): 31,7 (24,22) • Median (Min - Max): 18,0 (0 - 84) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 27 (20,1 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 - < 18 Jahre: 38 (28,4 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 49 (36,6 %) • ≥ 65 Jahre: 20 (14,9 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 48 (35,8 %) • männlich: 85 (63,4 %) • unbekannt: 1 (0,7 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 134 • Mittelwert (SD): 160,65 (24,63) • Median (Min - Max): 164,87 (54,0 - 228,2) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 134 • Mittelwert (SD): 67,31 (29,59) • Median (Min - Max): 68,10 (3,5 - 155,4) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 134 • Mittelwert (SD): 1,70 (0,49) • Median (Min - Max): 1,77 (0,25 - 2,70) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 30 (22,4 %) • NHL: 27 (20,1 %) • PZNSL: 25 (18,7 %) • osteogene Sarkome: 42 (31,3 %) • andere: 9 (6,7 %) • unbekannt: 1 (0,7 %) <p>Renal-Evaluable-Population (n = 140):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 140 • Mittelwert (SD): 31,8 (23,97) • Median (Min - Max): 18,0 (0 - 84) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 27 (19,3 %) • ≥ 12 - < 18 Jahre: 41 (29,3 %) • ≥ 18 - < 65 Jahre: 52 (37,1 %) • ≥ 65 Jahre: 20 (14,3 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 50 (35,7 %) • männlich: 89 (63,6 %) • unbekannt: 1 (0,7 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 140 • Mittelwert (SD): 160,85 (24,18) • Median (Min - Max): 164,62 (54,0 - 228,2) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 140 • Mittelwert (SD): 67,72 (29,28) • Median (Min - Max): 68,35 (3,5 - 155,4) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 140 • Mittelwert (SD): 1,70 (0,48) • Median (Min - Max): 1,78 (0,25 - 2,70) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Tumortyp, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 32 (22,9 %) • NHL: 29 (20,7 %) • PZNSL: 26 (18,6 %) • osteogene Sarkome: 43 (30,7 %) • andere: 9 (6,4 %) • unbekannt: 1 (0,7 %)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Safety-Population: n = 149 Patienten • zentrale MTX-HPLC-Population: n = 27 Patienten • lokale MTX-Assay-Population: n = 134 Patienten • Renal-Evaluable-Population: n = 140 Patienten
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Die Probennahme zur Analyse der PK-Parameter wurde 2005 aus dem Studienprotokoll entfernt. Eine Bestimmung der PK-Parameter von MTX (zentrale MTX-HPLC-Population und lokale MTX-Assay-Population) und DAMPA (lokale MTX-Assay-Population) erfolgte anhand der vorhandenen Daten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen bei Patienten mit einem 37-tägigen (\pm 63 Tage) Sicherheitsfollow-up (n/N, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 131/149 (87,9 %) • SUE: 53/149 (35,6 %) • Todesfälle: 18/ 149 (12,1 %) • UE, nach Schweregrad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 1: 9/149 (6,0 %) ○ Grad 2: 20/149 (13,4 %) ○ Grad 3: 47/149 (31,5 %) ○ Grad 4: 40/149 (26,8 %) ○ Grad 5: 10/149 (6,7 %) <p>Detaillierte Darstellung der UE in Abschnitt 4.3.2.3</p>
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Compliance-Raten: Da die Verabreichung der Medikationen in einem Krankenhaus erfolgte, ist eine Compliance gegeben.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad IV)
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) Quelle: Studienprotokoll (6), SAP (12); Studienbericht (17) zur Studie PR001-CLN-006 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

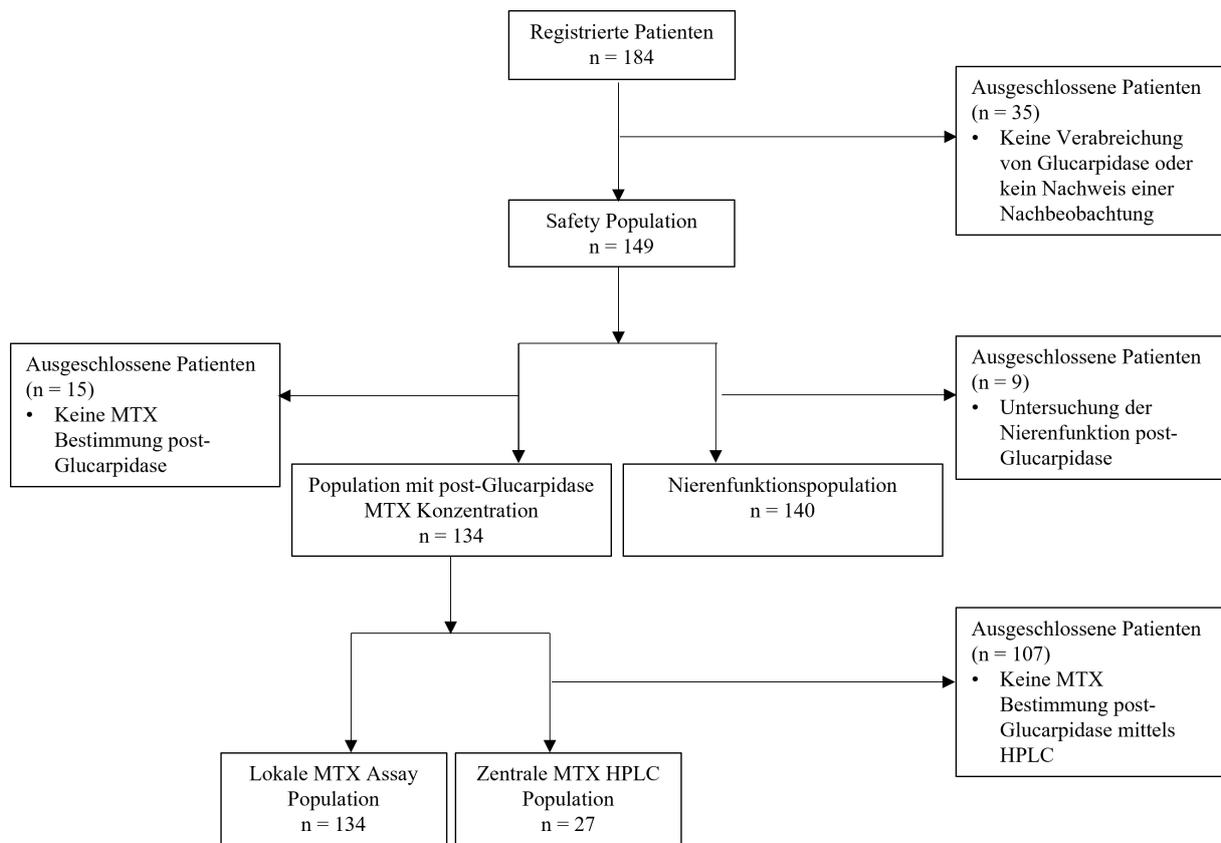


Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-006

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR001-CLN-017 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: An open-label study to assess the pharmacokinetics of Leucovorin in patients receiving high dose methotrexate, with or without Voraxaze treatment</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung des Einflusses von Glucarpidase auf die Pharmakokinetik von Calciumfolinat, bei Patienten die eine HD-MTX-Therapie erhalten, sowie Untersuchung der Sicherheit von Glucarpidase.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>MTX wird bei der Behandlung einer Vielzahl von Malignomen verwendet. Längere Exposition mit MTX und hohe systemische MTX-Konzentrationen können jedoch zu erheblichen Gewebeschäden führen. MTX wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. MTX ist schwer wasserlöslich, daher kann es zu einer Präzipitation von MTX in den Nieren kommen und Schäden verursachen, durch die eine MTX-Ausscheidung verzögert wird. Es wurde eine Reihe von Ansätzen entwickelt, um die Toxizität von MTX zu verhindern. Hierzu zählt Calciumfolinat, welches in Tetrahydrofolat umgewandelt wird, einer Vorstufe für die DNA-Synthese, dessen Produktion durch MTX gehemmt wird. Calciumfolinat reduziert jedoch nicht die MTX-Konzentration. Die bisherigen Ansätze unterliegen Einschränkungen in ihrem Wirkungsgrad und ihrer Geschwindigkeit. Glucarpidase hydrolysiert den carboxyterminalen Glutamatrest von Folsäure und seinen Analoga, einschließlich MTX, wodurch die MTX-Konzentration reduziert wird. Die Wirksamkeit von i. v. verabreichter Glucarpidase bei Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung wurde in klinischen Studien untersucht.</p> <p>Rationale: Im Rahmen der Beantragung der Zulassung für Glucarpidase, wurde durch die EMA im ersten Zulassungsverfahren eine weitere Evaluation des Potenzials von Glucarpidase, die Wirksamkeit von Calciumfolinat zu reduzieren, gefordert. Die Patientenpopulationen der beiden Behandlungsarme der vorliegenden Studie sind nicht identisch. Arm A beinhaltet Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und verzögerter MTX-Ausscheidung und Arm B Patienten mit adäquater Nierenfunktion. Diese Unterschiede sind notwendig, da es unethisch wäre, eine Vergleichsgruppe zu bilden, bei der Patienten mit Niereninsuffizienz und verzögerter MTX-Ausscheidung eine Behandlung mit Glucarpidase vorenthalten wird. Die Verwendung von historischen Daten zu diesem Zweck wurde von der FDA nicht als akzeptabel betrachtet. Das Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob bei Patienten die Glucarpidase erhalten eine adäquate Exposition mit dem aktiven Isomer von Calciumfolinat vorliegt. Für diesen Zweck wurde eine kleine Stichprobengröße mit der FDA vereinbart.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
	Methoden															
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien: Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen werden in die Studie aufgenommen:</p> <p><u>Arm A</u></p> <ol style="list-style-type: none"> männliche oder weibliche Patienten jeden Alters mit einem Gewicht > 23 kg Patienten, die eine HD-MTX-Therapie ($\geq 1 \text{ g/m}^2$, BSA) erhalten und von einer MTX-Toxizität betroffen oder bedroht sind, sofern sie eine beeinträchtigte Nierenfunktion haben und ein Nachweis einer verzögerten MTX-Ausscheidung auf Basis einer Niereninsuffizienz und dem MTX-Spiegel wie folgt besteht: <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Osteosarkomen: <ul style="list-style-type: none"> MTX-Plasmakonzentration > 50 $\mu\text{mol/l}$, 24 Stunden nach MTX Verabreichung, MTX-Plasmakonzentration > 5 $\mu\text{mol/l}$, 48 Stunden nach MTX Verabreichung oder MTX-Plasmakonzentration > 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve, mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung Erhöhter sCr > 2-fach oberhalb der Baseline (vor Behandlung mit MTX) Alle anderen Patienten: <ul style="list-style-type: none"> MTX-Plasmakonzentration > 10 $\mu\text{mol/l}$ für > 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion oder MTX-Plasmakonzentration > 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve, mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung Erhöhter sCr > 2-fach oberhalb der Baseline (Vorbehandlung mit MTX) ECOG-Status 0 - 2 Erforderliche Calciumfolinat Therapie mit $\geq 15 \text{ mg}$ alle 6 Stunden oder $\geq 10 \text{ mg/m}^2$ alle 6 Stunden benötigt IRB-geprüfte, unterschriebene Einverständniserklärung <p><u>Arm B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> männliche oder weibliche Patienten jeden Alters mit einem Gewicht > 23 kg, die eine HD-MTX-Therapie ($\geq 1 \text{ g/m}^2$ BSA) erhalten sCr-Wert der innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von MTX gemessen wurde, mit einem Wert der \leq Maximalwert, basierend auf Alter/Geschlecht, nach der folgenden Definition: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="2">Maximaler sCr (mg/dl)</th> </tr> <tr> <th>männlich</th> <th>weiblich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Monat - < 6 Monate</td> <td>0,4</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>6 Monate - < 1 Jahr</td> <td>0,5</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr - < 2 Jahre</td> <td>0,6</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	Maximaler sCr (mg/dl)		männlich	weiblich	1 Monat - < 6 Monate	0,4	0,4	6 Monate - < 1 Jahr	0,5	0,5	1 Jahr - < 2 Jahre	0,6	0,6
Alter	Maximaler sCr (mg/dl)															
	männlich	weiblich														
1 Monat - < 6 Monate	0,4	0,4														
6 Monate - < 1 Jahr	0,5	0,5														
1 Jahr - < 2 Jahre	0,6	0,6														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		2 Jahre - < 6 Jahre	0,8	0,8
		6 Jahre - < 10 Jahre	1,0	1,0
		10 Jahre - < 13 Jahre	1,2	1,2
		13 Jahre - < 16 Jahre	1,5	1,4
		16 Jahre und mehr	1,7	1,4
		<p>3. ECOG-Status 0 - 2</p> <p>4. Erforderliche Calciumfolinat-Therapie mit ≥ 15 mg alle 6 Stunden oder ≥ 10 mg/m² alle 6 Stunden benötigt</p> <p>5. IRB-geprüfte, unterschriebene Einverständniserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die die nachfolgenden Kriterien erfüllen werden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <p><u>Arm A</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit bekannter Hypersensibilität gegenüber Glucarpidase (Carboxypeptidasen) oder einem der Hilfsstoffe (Laktose, Tris-HCl mit Zink-Puffer) 2. Patienten, die in der Vergangenheit allergisch auf Arzneimittel mit Laktose reagiert haben. Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Laktose in Lebensmitteln (z. B. Milchprodukte) können dennoch Glucarpidase erhalten. 3. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz, Galaktoseintoleranz, Galaktosämie oder Glukose-Galaktose-Malabsorption <p><u>Arm B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die eine Therapie mit hochdosiertem Calciumfolinat (> 25 mg/m²) benötigen 2. Patienten mit Nachweis einer verzögerten MTX-Ausscheidung, definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Osteosarkomen: <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-Plasmakonzentration > 50 µmol/l, 24 Stunden nach MTX-Verabreichung, MTX-Plasmakonzentration > 5 µmol/l, 48 Stunden nach MTX-Verabreichung oder MTX-Plasmakonzentration > 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve, mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung • Alle anderen Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-Plasmakonzentration > 10 µmol/l für > 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion oder MTX-Plasmakonzentration > 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve, mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung <p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde in 9 Studienzentren in den USA durchgeführt.</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase: Patienten in Arm A und Arm B sollten eine HD-MTX-Therapie, gefolgt von einer Therapie mit Calciumfolinat erhalten.</p> <p><u>Arm A:</u> Patienten in Arm A sollten zudem eine Einzeldosis Glucarpidase 50 U/kg als Bolusinjektion über 5 Minuten erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde empfohlen, dass innerhalb von 2 - 4 Stunden vor- und nach der Verabreichung von Glucarpidase, keine Gabe von Calciumfolinat erfolgt • Die Dosierung von Calciumfolinat sollte auf Basis der Prä-Glucarpidase MTX-Konzentrationen erfolgen und in dieser Dosis für mindestens 48 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase beibehalten werden. • Die Calciumfolinat Dosis sollte mindestens der, für Patienten mit früher verzögerter MTX-Ausscheidung und/oder akutem Nierenversagen empfohlenen Dosis, der Packungsbeilage Calciumfolinat entsprechen (150 mg, alle 3 Stunden) • Anschließend konnte Calciumfolinat in Dosen, entsprechend klinischer Behandlungsprotokolle und der Fachinformation für Calciumfolinat, auf Basis von Post-Glucarpidase MTX-Konzentrationen verabreicht werden, bis eine MTX-Konzentration < 0,05 - 0,1 µmol/l erreicht ist <p><u>Arm B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Calciumfolinat sollte gemäß lokaler Protokolle verabreicht werden • Nachfolgende Calciumfolinat-Dosen konnten entsprechend klinischer Behandlungsprotokolle und des bestehenden Beipackzettels für Calciumfolinat verabreicht werden <p>Begleitende Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Hydratation mit Natriumcarbonat-haltigen Flüssigkeiten sollte fortgesetzt werden • Hämoperfusion oder Dialyse sollten eingeleitet werden, wenn die Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter dies indizierten • Andere Medikationen, die als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden • Allgemeine Unterstützende Behandlung sollte je nach Indikation eingesetzt werden
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK des aktiven L-Stereoisomers von Calciumfolinat nach einer HD-MTX-Therapie (1 g/m² BSA) und Verabreichung von Calciumfolinat, mit/ohne Glucarpidase <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Pharmakokinetik von MTX, dem D-Stereoisomer von Calciumfolinat, sowie dem L- und D-Stereoisomer von 5-MeTHF (aktiver Metabolit von L-Calciumfolinat) nach einer HD-MTX-Therapie und Verabreichung von Calciumfolinat, mit/ohne Glucarpidase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von Glucarpidase <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ Vitalparameter ○ Anti-Glucarpidase Antikörper Antwort • Untersuchung der Veränderung der Folat-Konzentration im Plasma und in den Erythrozyten
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Die Analyse der Zielkriterien erfolgt in Abhängigkeit der Endpunkte in verschiedenen Teilpopulationen der Gesamtpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik-Population: definiert als diejenigen Patienten, die beide der nachfolgenden Kriterien erfüllen <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorliegen aller zeitabhängigen Daten der Konzentration von L-Calciumfolinat, D-Calciumfolinat, L-5-MeTHF und D-5-MeTHF im Plasma ○ Keine signifikanten Protokollverletzungen • Safety-Population: alle Patienten, die Glucarpidase (Arm A) oder eine erste Calciumfolinat-Dosis nach MTX-Verabreichung (Arm B), oder eine studienbezogene Prozedur (z. B. Venenpunktion zur Entnahme von Blutproben) erhalten haben • Antikörper Population: alle Glucarpidase behandelte Patienten mit mindestens einem Post-Glucarpidase Antikörper-Testergebnis <p>Primäre pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC von L-Calciumfolinat über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, nach der Verabreichung von MTX (Arm B) <p>Sekundäre pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} von L-Calciumfolinat über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, Post-Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, Post-MTX (Arm B) • C_{max} und AUC von D-Calciumfolinat, L-5-MeTHF und D-5-MeTHF über 0 - 3 Stunden post-Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Dosis Calciumfolinat, Post-MTX (Arm B) • C_{max} und MTX über 0 - 3 Stunden nach der ersten Dosis Calciumfolinat, Post-Glucarpidase (Arm A) bzw. nach der ersten Calciumfolinat Dosis post-MTX (Arm B), um zu bestätigen, dass die MTX-Konzentrationen innerhalb der erwarteten Bereiche liegen. <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schweregrad von UE und SUE • Zusammenhang der UE mit einem studienbezogenen Verfahren oder mit der Verabreichung von Glucarpidase • Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung) während des 3-stündigen Zeitraums nach der Referenzdosis Calciumfolinat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antikörper Analysen (Arm A) <p>Laut ursprünglichem Protokoll sollten zusätzlich als Endpunkte die</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folat-Konzentrationen in den Erythrozyten und • Homocystein Plasmakonzentration <p>erhoben werden. Die Folatkonzentration in den roten Blutkörperchen und die Homocysteinkonzentration im Plasma konnten jedoch nicht gemessen werden, da es trotz mehrerer Versuche nicht möglich war, eine Methode zur Bestimmung von 5MeTHF-Säure, Folsäure und DL-Homocystein im Plasma und im modifizierten angesäuerten Plasma zu etablieren. Infolgedessen wurden die zur Messung der Konzentrationen von intrazellulärem Folat in den roten Blutkörperchen und von Homocystein im Plasma entnommenen Proben nicht analysiert.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es war geplant, mindestens 12 Patienten mit folgender Aufteilung zu rekrutieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: 6 Patienten • Arm B: 6 Patienten <p>Da von jedem Patienten 6 Blutproben für die PK-Analyse benötigt werden, wurden weitere Patienten aufgenommen, bis für 6 Patienten in jedem der Behandlungsarme ein vollständiger Satz von 6 Proben für die Analyse vorlag.</p> <p>Final wurden 20 Patienten (11 Patienten in Arm A, 9 Patienten in Arm B) in die Studie aufgenommen.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>In die Studienpopulation wurden Patienten aufgenommen, die eine HD-MTX-Therapie ($\geq 1 \text{ g/m}^2$, BSA) erhalten. In die Population des Behandlungsarms A wurden dabei Patienten mit verzögerter MTX-Ausscheidung aufgenommen. In Behandlungsarm B wurden Patienten ohne beeinträchtigte MTX-Ausscheidung aufgenommen. Alle Patienten wurden mit HD-MTX und Calciumfolinat behandelt. Patienten in Arm A wurden zudem mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Patienten in Behandlungsarm A erhielten die Prüfsubstanz Glucarpidase. Patienten in Behandlungsarm B erhielten keine Glucarpidase.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Deskriptive Statistik:</p> <p>Für kontinuierliche Daten werden die Anzahl der Beobachtungen, der Mittelwert, SD, der Abweichungskoeffizient, Min, Max und der Median berechnet.</p> <p>Für diskrete Daten werden die Anzahl der Beobachtungen und der prozentuale Anteil bestimmt.</p> <p>Pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tatsächliche (nicht nominale) Probeentnahmezeiten, in Relation zur Verabreichung der Referenzdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Calciumfolinat, werden für die Berechnung der PK-Parameter verwendet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der PK-Parameter mittels nicht-kompartimenteller Analysen mit WinNonline® Professional Version 5.2 (Pharsight Corp, Mountain View, CA, USA) • Plasmakonzentrationen von L-Calciumfolinat, D-Calciumfolinat, L-5-MeTHF und MTX (mittels HPLC-Analyse und LC-MS-Analyse im Zentrallabor) werden zur Berechnung der folgenden PK-Parameter verwendet: <ul style="list-style-type: none"> ○ AUC_{0-3}: berechnet unter Anwendung der Trapezregel ○ C_{max}: maximale Plasmakonzentration ○ T_{max}: Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ○ C_3: Plasmakonzentration zum Zeitpunkt 3 Stunden nach Beginn der Calciumfolinat Dosis • mit Werten unterhalb des Quantifikationslimits wird nach folgenden Regeln verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Zeitpunkt 0, sowie aufeinanderfolgende Werte unterhalb des Quantifikationslimits zwischen dem Zeitpunkt 0 und t (Zeitpunkt des letzten aufeinanderfolgenden Wertes unterhalb des Quantifikationslimits) wird der Wert 0 imputiert. ○ Werte unterhalb des Quantifikationslimits, die nach einem quantifizierbaren Wert auftreten werden als fehlend betrachtet. • deskriptive Statistiken der PK-Parameter und das geometrische Mittel (AUC_{0-3} und C_{max}) werden dargestellt • deskriptive Statistiken der Plasmakonzentrationen aller Analyte und Vergleich zwischen den Studienarmen werden dargestellt • deskriptive Darstellung der Gesamtexposition mit aktivem Folat (Summe der AUC_{0-3} von L-Calciumfolinat und L-5-MeTHF und C_{max} von L-Calciumfolinat und L-5-MeTHF) • Profile der Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Zeit werden für die individuellen Patienten der Pharmakokinetik Population, sowie für die Mittelwerte inklusive SD der Population der einzelnen Behandlungsarme graphisch dargestellt. • Für jeden Patienten werden normalisierte PK-Parameter berechnet, um den Einfluss von D_{LV}, D_{MTX} oder $CrCl_{pre}$ auf die Variabilität der PK zu untersuchen, wie sie sich im CV widerspiegelt. Der Effekt der Normalisierung wurde wie folgt geschätzt: $\text{Veränderung des CV} = \frac{(\text{CV des normalisierten Parameters} - \text{CV des nicht normalisierten Parameters})}{\text{CV des nicht normalisierten Parameters}} \cdot 100$ • deskriptive Statistiken (individuelle und mittlere normalisierte und nicht-normalisierte Werte der PK-Parameter, CV, Veränderung des CV der normalisierten PK-Parameter) werden verwendet, um den Effekt der Normalisierung der pharmakokinetischen Parameter zu beschreiben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>MTX-Plasmakonzentrationen Prä- und Post-Glucarpidase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen anhand der Patienten in Arm A • deskriptive Statistiken sowie das 25 % und 75 % Quantil, werden für die Daten des lokalen Assays dargestellt • MTX-Plasmakonzentrationen, die mittels Analysen der lokalen Labore und im Zentrallabor erhoben wurden, sollten laut SAP wie folgt dargestellt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagramm der Prä-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen des lokalen Assays und der Post-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen aus der HPLC-Analyse im Zentrallabor ○ Diagramm der Prä-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen des lokalen Assays und der Post-Glucarpidase-MTX-Konzentrationsbestimmungen mittels LC-MS Assays im Zentrallabor ○ Diagramm der Prä- und Post-Glucarpidase MTX-Konzentrationen des lokalen Assays <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</p> <p><u>UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE werden, klassifiziert nach SOC und PT nach MedDRA (Version 13.0) kodiert • zusätzlich werden folgende Angaben erhoben: Beginn und Dauer des Ereignisses, Schweregrad (nach CTCAE), Abhängigkeit des Ereignisses von Glucarpidase und der studienbezogenen Prozedur, Ausgang des Ereignisses <p><u>Vitalparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Statistiken werden dargestellt <p><u>Antikörper Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Statistiken der Anti-Glucarpidase Antikörper Antwort und der Antikörper-Konzentration im Serum für Patienten in Arm A werden dargestellt
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Screening:</u> n = 20 Patienten</p> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl der Patienten: n = 20 Patienten • Arm A: n = 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Population: n = 11 ○ Pharmakokinetik Population: n = 8 ○ Antikörper Population: n = 9 • Arm B: n = 9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Population: n = 9 ○ Pharmakokinetik Population: n = 9 <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie (Arm A):</p> <p><u>Safety-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Beendigung der Studie: 1/11 <p><u>Pharmakokinetik Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Beendigung der Studie: 1/11

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> nicht auswertbar für die PK: 2/11 <u>Antikörper Population:</u> <ul style="list-style-type: none"> Vorzeitige Beendigung der Studie: 1/11 nicht auswertbar für Antikörper Analyse: 1/11
n13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Studie hat im Juli 2008 begonnen. Die Untersuchung des letzten Patienten wurde im Juli 2009 beendet und die Studie im Februar 2011 mit dem Bericht abgeschlossen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Arm A:</p> <p>Safety-Population (n = 11):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 11 Mittelwert (SD): 26,4 (22,07) Median (Min - Max): 18,0 (10 - 84) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> < 12 Jahre: 1 (9,1 %) ≥ 12 Jahre - < 18 Jahre: 4 (36,4 %) ≥ 18 Jahre - < 65 Jahre: 5 (45,5 %) ≥ 65 Jahre: 1 (9,1 %) <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> männlich: 6 (54,5 %) weiblich: 5 (45,5 %) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 11 Mittelwert (SD): 81,32 (29,50) Median (Min - Max): 84,60 (34,8 - 122,8) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 11 Mittelwert (SD): 168,36 (14,66) Median (Min - Max): 168,00 (140,0 - 190,0) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 11 Mittelwert (SD): 27,89 (7,97) Median (Min - Max): 28,89 (15,6 - 40,6) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n = 11 Mittelwert (SD): 1,93 (0,44) Median (Min - Max): 2,00 (1,2 - 2,4) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Ethnizität, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hispanisch oder lateinamerikanisch: 1 (9,1 %) nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 10 (90,9 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Herkunft, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indigene Amerikas oder Alaskas: 2 (18,2 %) • asiatisch: 1 (9,1 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 1 (9,1 %) • hawaiianisch oder andere pazifische Insulaner: 0 • weiß oder kaukasisch: 6 (54,5 %) • andere: 1 (9,1 %) <p><u>sCr Prä-MTX (mg/dl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 10 • Mittelwert (SD): 0,72 (0,20) • Median (Min - Max): 0,74 (0,40 - 1,00) <p><u>Berechnete CrCl Prä-MTX (ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 10 • Mittelwert (SD): 174,02 (61,02) • Median (Min - Max): 183,33 (60,01 - 249,33) <p><u>sCr Prä-Glucarpidase (mg/dl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 11 • Mittelwert (SD): 2,05 (0,53) • Median (Min - Max): 2,00 (1,32 - 2,90) <p><u>Berechnete CrCl Prä-Glucarpidase (ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 11 • Mittelwert (SD): 61,19 (21,76) • Median (Min - Max): 59,71 (24,55 - 111,04) <p><u>Tumortyp, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 2 (18,2 %) • NHL: 3 (27,3 %) • osteogenes Sarkom: 5 (45,5 %) • PZNSL: 1 (9,1 %) <p><u>Vorherige Behandlung mit Glucarpidase, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ja: 0 • nein: 11 (100,0 %) <p><u>Zeit zwischen Diagnose und HD-MTX Therapie (Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 35,29 (52,54) • Median (Min - Max): 6,29 (0,71 - 145,57) <p><u>Anzahl der MTX-Zyklen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 11 • Mittelwert (SD): 2,27 (1,62) • Median (Min - Max): 1,00 (1,00 - 5,00) <p><u>MTX Plasmakonzentration Prä-Glucarpidase (µmol/l):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 11 • Mittelwert (SD): 34,58 (48,59) • Median (Min - Max): 7,80 (0,15 - 158,12)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration erfolgte mittels lokalem Assay.</p> <p>Pharmakokinetik Population (n = 8):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 22,5 (12,27 %) • Median (Min - Max): 18,0 (12 - 43) <p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 0 • ≥ 12 Jahre - < 18 Jahre: 3 (37,5 %) • ≥ 18 Jahre - < 65 Jahre: 5 (62,5 %) • ≥ 65 Jahre: 0 <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 6 (75,0 %) • weiblich: 2 (25,0 %) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 81,90 (26,22) • Median (Min - Max): 85,55 (36,0 - 108,8) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 172,00 (12,91) • Median (Min - Max): 169,50 (152,0 - 190,0) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 27,17 (7,14) • Median (Min - Max): 28,24 (15,6 - 38,1) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 1,96 (0,39) • Median (Min - Max): 2,06 (1,2 - 2,3) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Ethnizität, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanisch: 1 (12,5 %) • nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 7 (87,5 %) <p><u>Herkunft, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indigene Amerikas oder Alaskas: 1 (12,5 %) • asiatisch: 0 • schwarz oder afroamerikanisch: 1 (12,5 %) • hawaiianisch oder andere pazifische Insulaner: 0 • weiß oder kaukasisch: 5 (62,5 %) • andere: 1 (12,5 %) <p><u>sCr Prä-MTX (mg/dl):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 0,71 (0,17) • Median (Min - Max): 0,70 (0,48 - 1,00) <p><u>Berechnete CrCl Prä-MTX (ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 184,00 (55,99) • Median (Min - Max): 174,17 (99,38 - 249,33) <p><u>sCr Prä-Glucarpidase (mg/dl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 1,99 (0,49) • Median (Min - Max): 1,94 (1,32 - 2,70) <p><u>Berechnete CrCl Prä-Glucarpidase (ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 66,90 (20,82) • Median (Min - Max): 61,82 (44,17 - 111,04) <p><u>Tumortyp, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL 1 (12,5 %) • NHL: 3 (37,5 %) • osteogenes Sarkom: 4 (50,0 %) • PZNSL: 0 <p><u>Vorherige Behandlung mit Glucarpidase, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ja: 0 • nein: 8 (100,0 %) <p><u>Zeit zwischen Diagnose und HD-MTX Therapie (Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 30,37 (51,57) • Median (Min - Max): 6,29 (4,14 - 145,57) <p><u>Anzahl der MTX Zyklen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 2,38 (1,69) • Median (Min - Max): 1,50 (1,00 - 5,00) <p><u>MTX Plasmakonzentration Prä-Glucarpidase (µmol/l):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 8 • Mittelwert (SD): 37,58 (56,08) • Median (Min - Max): 7,50 (0,15 - 158,12) <p>Die Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration erfolgte mittels lokalem Assay.</p> <p>Arm B:</p> <p>Safety- und Pharmakokinetik-Population (n = 9):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 12,6 (7,84) • Median (Min - Max): 9,0 (7 - 31)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Alterskategorie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 5 (55,6 %) • ≥ 12 Jahre - < 18 Jahre: 3 (33,3 %) • ≥ 18 Jahre - < 65 Jahre: 1 (11,1 %) • ≥ 65 Jahre: 0 <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 7 (77,8 %) • weiblich: 2 (22,2 %) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 44,81 (21,53) • Median (Min - Max): 33,20 (24,3 - 80,0) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 146,22 (22,28) • Median (Min - Max): 137,00 (117,0 - 184,0) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 19,75 (3,79) • Median (Min - Max): 19,58 (15,1 - 26,4) <p><u>Körperoberfläche (m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 1,33 (0,42) • Median (Min - Max): 1,12 (0,9 - 2,0) <p>Wenn der original, erfasste Wert für die Körperoberfläche nicht vorlag, wurde die Mosteller-Formel verwendet.</p> <p><u>Ethnizität, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanisch: 3 (33,3 %) • nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 6 (66,7 %) <p><u>Herkunft, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indigene Amerikas oder Alaskas: 0 • asiatisch: 0 • schwarz oder afroamerikanisch: 1 (11,1 %) • hawaiianisch oder andere pazifische Insulaner: 0 • weiß oder kaukasisch: 7 (77,8 %) • andere: 1 (11,1 %) <p><u>sCr Prä-MTX (mg/dl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 1 • Mittelwert (SD): 0,40 (NA) • Median (Min - Max): 0,40 (0,40 - 0,40) <p><u>Berechnete CrCl Prä-MTX (ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 1 • Mittelwert (SD): 182,96 (NA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Median (Min - Max): 182,96 (182,96 - 182,96) <u>sCr Prä-Calciumfolinat (mg/dl):</u> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 0,47 (0,21) • Median (Min - Max): 0,40 (0,30 - 0,90) <u>Berechnete CrCl Prä-Calciumfolinat (ml/min):</u> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 197,59 (55,04) • Median (Min - Max): 185,63 (128,70 - 269,10) <u>Tumortyp, n (%):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ALL: 5 (55,6 %) • NHL: 1 (11,1 %) • osteogenes Sarkom: 2 (22,2 %) • PZNSL: 1 (1,11 %) <u>Vorherige Behandlung mit Glucarpidase, n (%):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ja: 0 • nein: 9 (100,0 %) <u>Zeit zwischen Diagnose und HD-MTX Therapie (Wochen):</u> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 94,92 (143,67) • Median (Min - Max): 16,71 (1,71 - 371,29) <u>Anzahl der MTX-Zyklen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • n = 7 • Mittelwert (SD): 6,43 (8,73) • Median (Min - Max): 4,00 (1,00 - 26,00) <u>MTX-Plasmakonzentration Prä-Calciumfolinat (µmol/l):</u> <ul style="list-style-type: none"> • n = 9 • Mittelwert (SD): 6,49 (11,00) • Median (Min - Max): 1,10 (0,20 - 33,10) <p>Die Bestimmung der MTX-Plasmakonzentration erfolgte mittels lokalem Assay.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Die Patientenpopulationen der beiden Behandlungsarme der vorliegenden Studie sind nicht äquivalent. Arm A beinhaltet Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und verzögerter MTX-Ausscheidung und Arm B Patienten mit adäquater Nierenfunktion. Nur Patienten in Arm A erhielten Glucarpidase. Diese Unterschiede sind notwendig, da es unethisch wäre, eine Vergleichsgruppe zu bilden, bei der Patienten mit Niereninsuffizienz und verzögerter MTX-Ausscheidung eine Behandlung mit Glucarpidase vorenthalten wird.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Arm A: <ul style="list-style-type: none"> • Safety-Population: n = 11 • Pharmakokinetik-Population: n = 8 • Antikörper-Population: n = 9

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm B: <ul style="list-style-type: none"> • Safety-Population: n = 9 • Pharmakokinetik-Population: n = 9
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Folgende Analysen wurden zusätzlich, zu den im Studienprotokoll vordefinierten Analysen, vorgenommen und im SAP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der MTX-Konzentrationen mittels LC-MS, da bei der Analyse mittels HPLC-Methode im Zentrallabor anormale Werte für Patienten in Arm A bestimmt wurden • Bestimmung der sCr-Werte Prä-MTX und Prä-Glucarpidase
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Arm A:</p> <p>UE wurden ab der ersten Dosis Glucarpidase bis 7 Tage nach der letzten Dosis Glucarpidase erfasst. SUE wurden bis 30 Tage nach der letzten Dosis Glucarpidase erfasst.</p> <p>Prozentuale Anzahl der Nebenwirkungen (n/N, %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 7/11 (63,6 %) • SUE: 3/11 (27,3 %) • UE, nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 1: 0/11 ○ Grad 2: 0/11 ○ Grad 3: 3/11 (27,3 %) ○ Grad 4 UE: 4/11 (36,4 %) ○ Grad 5: 0/11 <p>Arm B:</p> <p>UE wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden nach dem Studienvorgang (d. h. der Blutabnahme) erfasst. SUE wurden über einen Zeitraum von 7 Tagen, nach dem Studienvorgang (d. h. der Blutabnahme) erfasst.</p> <p>In Arm B traten keine UE und SUE auf.</p> <p>Die detaillierte Darstellung der UE erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3</p>
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<p>Compliance:</p> <p>Die Verabreichung von MTX, Calciumfolinat und Glucarpidase erfolgte in einem Krankenhaus, wodurch die Compliance sichergestellt wurde.</p>
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Quelle: Studienprotokoll (7), SAP (13), Studienbericht (18) zur Studie PR001-CLN-017</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

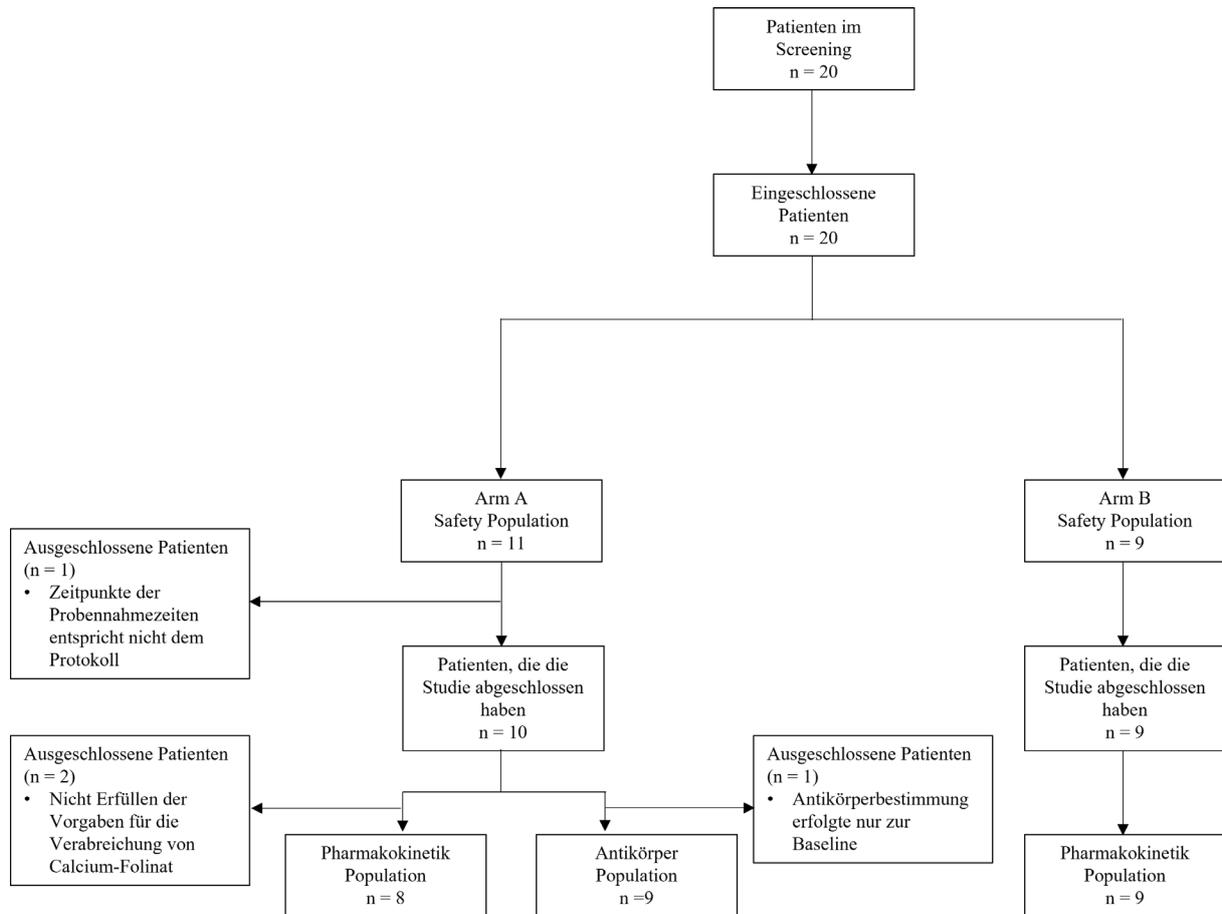


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie PR001-CLN-017

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-001

Studie: PR001-CLN-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (3)	A
Studienbericht (14)	B
Statistischer Analyseplan (9)	C
ClinicalTrials.gov: NCT00219791 (70)	D
WHO ICTRP: NCT00219791 (71)	E
Schwartz et al. 2007 (74)	F
Widemann et al. 2014 (24)	G
Statistische Nachberechnungen (19)	H

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, G, H

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: CIR der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rebound der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-002

Studie: PR001-CLN-002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (4)	A
Studienbericht (15)	B
Statistischer Analyseplan (10)	C
ClinicalTrials.gov: NCT00001298 (72)	D
WHO ICTRP: NCT00001298 (73)	E
Widemann et al. 1995 (77)	F
Widemann et al. 1997 (76)	G
Saland et al. 2002 (75)	H
Widemann et al. 2010 (60)	I
Widemann et al. 2014 (24)	J
Statistische Nachberechnungen (19)	K

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, G, H, I, J, K

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, F, G, H, I, J, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: CIR der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rebound der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, K

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-003

Studie: PR001-CLN-003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (5)	A
Studienbericht (16)	B
Statistischer Analyseplan (11)	C
Publikation Krause et al. 2002 (79)	D
Publikation Buchen et al. 2005 (78)	E
Publikation Widemann et al. 2014 (24)	F
Statistische Nachberechnungen (19)	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G

 Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

 Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: CIR der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-006

Studie: PR001-CLN-006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (6)	A
Studienbericht (17)	B
Statistischer Analyseplan (12)	C
Publikation Widemann et al. 2014 (24)	D
Publikation Green et al. 2009 (80)	E
Publikation Snyder et al. (2007) (81)	F
Statistische Nachberechnungen (19)	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G

 Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

 Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Compassionate Use Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: CIR der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der MTX-Konzentration im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rebound der MTX-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Serumkreatinin (sCr)-Werte im Vergleich zu Baseline**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht randomisierte, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR001-CLN-017

Studie: PR001-CLN-017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (7)	A
Studienbericht (18)	B
Statistischer Analyseplan (13)	C
ClinicalTrials.gov: NCT00634504 (68)	D
WHO ICTRP: NCT00634504 (69)	E
Statistische Nachberechnungen (19)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie, bei der Patienten in Behandlungsarm A mit einer verzögerten MTX-Elimination eingeschlossen wurden und Behandlungsarm B nur Patienten ohne Beeinträchtigung der MTX-Elimination teilnahmen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, F

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Interaktionsstudie

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Statistische Nachberechnungen

BTG International Inc.

Statistische Nachberechnungen zur Studie PR001-CLN-001,
PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006,
PR001-CLN-017 und zur gepoolten Analyse
(Narrow-Target-Population).

2022

Inhaltsverzeichnis:

- PR001-CLN-001 (Narrow-Target-Population)
- PR001-CLN-002 (Narrow-Target-Population)
- PR001-CLN-003 (Narrow-Target-Population)
- PR001-CLN-006 (Narrow-Target-Population)
- PR001-CLN-017 (Narrow-Target-Population)
- Gepoolte Analyse zur Wirksamkeit (Narrow-Target-Population)
- Gepoolte Analyse zur Sicherheit (Narrow-Target-Population)

Table 14.1.2.GR_N001
Patient Accountability
Target Population (Narrow)

	Number and Percentage of Patients n (%)
All Patients Registered	6 (100.0)
Delayed MTX Elimination^a	3 (50.0)
>5 µmol/L ≥ 42 hours	3 (50.0)
>1 µmol/L ≥ 42 hours	3 (50.0)
>0.4 µmol/L ≥ 48 hours	3 (50.0)
Renal Dysfunction^b	6 (100.0)
Target Population^c	6 (100.0)
No Glucarpidase Dosing or Evidence of Glucarpidase Follow-up	0
Safety Population^d	6 (100.0)
Confirmed Glucarpidase Dosing	6 (100.0)
Evidence of Follow-up Post-Glucarpidase	6 (100.0)
MTX Concentration Population^e	6 (100.0)
Central MTX HPLC Population ^f	5 (83.3)
Local MTX Assay Population ^g	6 (100.0)
Renal Evaluable Population^h	6 (100.0)

^a Delayed MTX Elimination includes patients with supportive MTX concentration (>1 µmol/L ≥ 42 hours, >5 µmol/L ≥ 42 hours, or >0.4 µmol/L ≥ 48 hours).

^b Renal Dysfunction includes patients with serum creatinine 1.5x the ULN.

^c Target population includes patients having both delayed MTX elimination and impaired renal function.

^d Safety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^e MTX concentration population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from either central HPLC or local assay.

^f Central MTX HPLC assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from central HPLC assay.

^g Local MTX assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from local assay.

^h Renal evaluable population includes all patients who have at least one post glucarpidase renal function evaluation.

Table 14.1.3.GR_N001
Patient Length of Follow-up in Days
Safety Population
Target Population (Narrow)

Safety Population	
(N=6)	
Patients with Evidence of post-Glucarpidase Follow-up^a (in days)	
n	6
Mean (SD)	22.3 (13.97)
Median	19.5
Min, Max	3, 43

^a The length of follow-up is calculated as days between the first glucarpidase dose until the last available source of follow-up (ie, last of all available laboratory collection dates, onset or end dates of any AE, MTX concentration collection date and/or converted date by adding nominal collection hours to the glucarpidase dose datetime, start or end date of any concomitant medication, and death date).

Table 14.2.1.GR_N001
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MIX HPLC (N=5)	Local MIX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Age (years)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	46.0 (12.67)	44.3 (12.04)	44.3 (12.04)	44.3 (12.04)
Median	47.0	44.0	44.0	44.0
Min, Max	28, 62	28, 62	28, 62	28, 62
Age Group (years), n (%)				
>=18 to <65	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Height (cm)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	180.60 (9.94)	179.33 (9.42)	179.33 (9.42)	179.33 (9.42)
Median	182.00	177.50	177.50	177.50
Min, Max	168.0, 190.0	168.0, 190.0	168.0, 190.0	168.0, 190.0

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]²

^c PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.GR_N001
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MITX HPLC (N=5)	Local MITX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Weight (kg)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	83.52 (8.82)	79.60 (12.43)	79.60 (12.43)	79.60 (12.43)
Median	85.00	82.25	82.25	82.25
Min, Max	72.0, 96.1	60.0, 96.1	60.0, 96.1	60.0, 96.1
BSA^a (m²)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	2.05 (0.14)	1.99 (0.19)	1.99 (0.19)	1.99 (0.19)
Median	2.02	1.97	1.97	1.97
Min, Max	1.91, 2.25	1.70, 2.25	1.70, 2.25	1.70, 2.25
BMI^b (kg/m²)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	25.69 (2.94)	24.75 (3.50)	24.75 (3.50)	24.75 (3.50)
Median	26.62	25.08	25.08	25.08
Min, Max	21.74, 28.40	20.05, 28.40	20.05, 28.40	20.05, 28.40

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]²

^c PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.GR_N001
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MITX HPLC (N=5)	Local MITX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Tumor Type, n (%)				
Acute Lymphoblastic Leukemia	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Non-Hodgkin's Lymphoma	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
PCNSL ^c	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Osteogenic Sarcoma	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]²

^c PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.2.GR_N001
Methotrexate Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Prior HD-MTX Treatmentn (%)				
Yes	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Prior HD-MTX Complications, n (%)				
Yes	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
MTX Intravenous Dose (g/m²)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	2.76 (0.39)	4.32 (3.84)	4.32 (3.84)	4.32 (3.84)
Median	2.90	2.94	2.94	2.94
Min, Max	2.08, 2.99	2.08, 12.13	2.08, 12.13	2.08, 12.13
Duration of MTX Intravenous Dose (hour)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	20.0 (8.94)	17.3 (10.33)	17.3 (10.33)	17.3 (10.33)
Median	24.0	24.0	24.0	24.0
Min, Max	4, 24	4, 24	4, 24	4, 24
MTX Administered Intrathecally, n (%)				
Yes	4 (80.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)

^a The interval between MTX intravenous and intrathecal doses is the start date and time of the intrathecal MTX dose minus the start date and time of the MTX intravenous dose.

Note: MTX intravenous dose = Sum of loading and infusion dose.
Any dosing information post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.2.2.GR_N001
Methotrexate Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
MTX Intrathecal Dose (mg)				
n	4	4	4	4
Mean (SD)	15.0 (0.00)	15.0 (0.00)	15.0 (0.00)	15.0 (0.00)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0
Min, Max	15, 15	15, 15	15, 15	15, 15
Interval Between MTX Intravenous and Intrathecal Doses (hour)^a				
n	2	2	2	2
Mean (SD)	-1.00 (0.00)	-1.00 (0.00)	-1.00 (0.00)	-1.00 (0.00)
Median	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
Min, Max	-1.0, -1.0	-1.0, -1.0	-1.0, -1.0	-1.0, -1.0

^a The interval between MTX intravenous and intrathecal doses is the start date and time of the intrathecal MTX dose minus the start date and time of the MTX intravenous dose.

Note: MTX intravenous dose = Sum of loading and infusion dose.
Any dosing information post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.2.4.GR_N001
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	81.81 (58.13)	266.08 (454.35)	266.08 (454.35)	266.08 (454.35)
Median	57.50	99.75	99.75	99.75
Min, Max	14.00, 143.58	14.00, 1187.42	14.00, 1187.42	14.00, 1187.42
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)				
n	5	5	5	5
Mean (SD)	10.69 (17.09)	10.69 (17.09)	10.69 (17.09)	10.69 (17.09)
Median	2.79	2.79	2.79	2.79
Min, Max	0.50, 40.94	0.50, 40.94	0.50, 40.94	0.50, 40.94
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	20.31 (24.73)	82.27 (153.39)	82.27 (153.39)	82.27 (153.39)
Median	6.50	24.25	24.25	24.25
Min, Max	0.20, 51.98	0.20, 392.10	0.20, 392.10	0.20, 392.10
Pre-MTX sCr (mg/dL)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	0.73 (0.08)	0.72 (0.07)	0.72 (0.07)	0.72 (0.07)
Median	0.75	0.72	0.72	0.72
Min, Max	0.60, 0.80	0.60, 0.80	0.60, 0.80	0.60, 0.80

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.2.4.GR_N001
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	2.50 (0.86)	2.51 (0.77)	2.51 (0.77)	2.51 (0.77)
Median	2.80	2.68	2.68	2.68
Min, Max	1.60, 3.50	1.60, 3.50	1.60, 3.50	1.60, 3.50
Pre-MTX Reported Creatinine Clearance^a (mL/min/1.73 m²)				
n	3	4	4	4
Mean (SD)	127.93 (27.96)	129.55 (23.05)	129.55 (23.05)	129.55 (23.05)
Median	130.00	132.20	132.20	132.20
Min, Max	99.0, 154.8	99.0, 154.8	99.0, 154.8	99.0, 154.8
Pre-MTX Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	150.86 (27.46)	146.50 (26.79)	146.50 (26.79)	146.50 (26.79)
Median	146.09	142.36	142.36	142.36
Min, Max	115.14, 186.67	115.14, 186.67	115.14, 186.67	115.14, 186.67
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	47.10 (14.92)	44.91 (14.38)	44.91 (14.38)	44.91 (14.38)
Median	41.74	39.15	39.15	39.15
Min, Max	33.56, 70.00	33.56, 70.00	33.56, 70.00	33.56, 70.00

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.5.1.GR_N001
Summary of Rescue Regimen by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5) n (%)	Local MTX Assay (N=6) n (%)	Renal Evaluable (N=6) n (%)	Safety (N=6) n (%)
Any Rescue Regimen	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Hemodialysis	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Hemofiltration	0	0	0	0
Hemoperfusion	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

Table 14.6.1.GR_N001
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
First Glucarpidase Dose (U/kg)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	49.86 (0.48)	49.88 (0.43)	49.88 (0.43)	49.88 (0.43)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	49.04, 50.31	49.04, 50.31	49.04, 50.31	49.04, 50.31
First Glucarpidase Dose (U)				
n	5	6	6	6
Mean (SD)	4166.2 (460.12)	3971.8 (629.32)	3971.8 (629.32)	3971.8 (629.32)
Median	4250.0	4125.0	4125.0	4125.0
Min, Max	3531, 4800	3000, 4800	3000, 4800	3000, 4800
Number of Glucarpidase Dose, n (%)				
n	5	6	6	6
1	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
2	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Note: Any dosing information post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.6.1.GR_N001
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=5)	Local MTX Assay (N=6)	Renal Evaluable (N=6)	Safety (N=6)
Time Interval between MTX and Initial Glucarpidase Dose (days^a)				
n	5	6	6	6
1	0	0	0	0
2	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
5	0	0	0	0
7	0	0	0	0
>7	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.
Note: Any dosing information post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.1.GR_N001
Clinically Important Reduction (CIR)
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC ^a (N=5)	Sensitivity Analysis on Central MTX HPLC ^b (N=4)	Local MTX Assay ^c (N=6)			
			Post 0 hour	Post 2 hour	Post 12 hour	Post 24 hour
Patients Who Achieved CIR						
n (%)	3 (60.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)
95% Confidence Interval ^d	(23.0, 88.3)	(15.0, 85.0)	(18.7, 81.3)	(18.7, 81.3)	(18.7, 81.3)	(30.0, 90.4)
Time to First Post-glucarpidase MTX Concentration ≤ 1 µmol/L (hour^e)			Any Local Assay			
n	5	4	5			
Mean (SD)	50.65 (57.85)	63.25 (58.34)	42.31 (63.78)			
Median	33.00	60.38	21.75			
Min, Max	0.3, 132.0	0.3, 132.0	1.5, 154.0			

^aClinically important reduction (CIR) for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L.

^bSensitivity analysis on CIR for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L, given the baseline (last pre-glucarpidase) MTX concentration is >1 µmol/L.

^cCIR for local assay is defined as all local MTX serum concentrations after X hour(s) post glucarpidase are ≤1 µmol/L (Xs are 0, 2, 12, 24).

^dConfidence interval by Newcombe and Altman method

^eTime to first post glucarpidase MTX concentration ≤1 µmol/L is calculated from the first glucarpidase administration time to the first post-glucarpidase MTX concentration that is ≤1 µmol/L with all subsequent MTX concentrations ≤1 µmol/L (separately for central HPLC assay and local assay).

Note: A MTX concentration value that contains '<' or is indicated as below lower limit of quantification (BLQ) will be counted as ≤1 µmol/L.

Any assessments post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=11)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	10	10.5 (15.47)	2.94	2.11, 7.11	0.50, 40.94								
15 min	9	11.4 (16.11)	3.08	2.31, 7.11	0.50, 40.94	0.1 (0.08)	0.05	0.05, 0.05	0.01, 0.25	-98.6 (0.79)	-98.57	-99.30, -98.00	-99.50, -97.24
30 min	5	11.7 (16.46)	5.75	3.08, 7.11	1.81, 40.94	0.1 (0.08)	0.05	0.05, 0.05	0.05, 0.23	-98.7 (0.91)	-99.13	-99.30, -98.38	-99.43, -97.24
60 min	8	12.6 (16.79)	4.42	2.55, 22.63	0.50, 40.94	0.1 (0.06)	0.05	0.05, 0.09	0.05, 0.21	-97.7 (3.20)	-98.75	-99.39, -98.02	-99.67, -90.00
120 min	4	13.1 (18.58)	4.42	2.94, 23.35	2.79, 40.94	0.1 (0.08)	0.05	0.05, 0.12	0.04, 0.20	-98.9 (0.52)	-98.85	-99.32, -98.47	-99.51, -98.38
4 h	4	3.2 (2.80)	2.55	1.41, 4.95	0.50, 7.11	0.1 (0.09)	0.06	0.05, 0.15	0.05, 0.24	-86.7 (23.17)	-97.84	-98.57, -74.92	-99.30, -52.00

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=11)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	9	11.6 (15.98)	3.08	2.31, 7.11	1.81, 40.94	0.1 (0.18)	0.05	0.04, 0.06	0.03, 0.53	-97.4 (2.84)	-98.10	-98.92, -97.24	-99.92, -90.78	
2 days	7	9.1 (14.17)	3.08	2.31, 7.11	1.81, 40.94	0.4 (0.41)	0.21	0.05, 0.74	0.05, 1.13	-93.2 (5.91)	-95.70	-98.38, -87.20	-99.17, -84.11	
3 days	7	9.0 (14.24)	2.79	2.11, 7.11	1.81, 40.94	0.4 (0.42)	0.22	0.18, 0.87	0.05, 1.15	-92.8 (4.98)	-92.11	-97.24, -90.48	-97.87, -83.83	
4 days	6	10.2 (15.21)	4.27	2.31, 7.11	2.11, 40.94	0.5 (0.42)	0.23	0.16, 0.91	0.15, 1.08	-92.6 (4.41)	-92.54	-97.36, -88.63	-97.39, -87.14	
5 days	5	11.6 (16.52)	5.75	2.31, 7.11	2.11, 40.94	0.4 (0.45)	0.14	0.14, 0.88	0.03, 0.95	-94.5 (4.57)	-94.07	-97.69, -93.36	-99.55, -87.68	
6 days	4	3.9 (3.04)	4.03	1.41, 6.43	0.50, 7.11	0.3 (0.32)	0.14	0.06, 0.46	0.03, 0.72	-86.8 (18.33)	-94.25	-98.63, -74.94	-98.64, -60.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=11)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	4	14.0 (18.06)	6.43	4.03, 24.03	2.31, 40.94	0.4 (0.46)	0.42	0.04, 0.83	0.03, 0.85	-96.0 (5.29)	-98.28	-98.91, -93.06	-99.29, -88.09	
8 days	5	11.3 (16.77)	5.75	2.31, 7.11	0.50, 40.94	0.3 (0.26)	0.16	0.08, 0.48	0.02, 0.62	-90.9 (13.19)	-96.49	-98.84, -91.29	-99.69, -68.00	
First Concentration ^c	10	10.5 (15.47)	2.94	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.1 (0.08)	0.05	0.04, 0.05	0.01, 0.25	-98.5 (0.76)	-98.47	-99.30, -98.00	-99.50, -97.24	
Peak Concentration ^c	10	10.5 (15.47)	2.94	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.4 (0.41)	0.23	0.19, 0.74	0.05, 1.15	-88.7 (13.93)	-91.30	-97.36, -87.20	-99.50, -52.00	
Nadir Concentration ^c	10	10.5 (15.47)	2.94	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.0 (0.02)	0.04	0.02, 0.05	0.01, 0.06	-98.9 (0.91)	-98.94	-99.83, -98.10	-99.95, -97.24	
Last Concentration ^c	10	10.5 (15.47)	2.94	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.1 (0.06)	0.13	0.05, 0.16	0.01, 0.20	-95.0 (7.11)	-97.41	-99.52, -93.94	-99.84, -76.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=5)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	5	10.7 (17.09)	2.79	2.11, 7.11	0.50, 40.94								
15 min	4	12.8 (18.94)	4.95	1.65, 24.03	0.50, 40.94	0.1 (0.11)	0.05	0.03, 0.15	0.01, 0.25	-98.8 (0.65)	-98.93	-99.34, -98.28	-99.38, -98.00
30 min	2	24.0 (23.92)	24.03	7.11, 40.94	7.11, 40.94	0.1 (0.13)	0.14	0.05, 0.23	0.05, 0.23	-99.4 (0.09)	-99.36	-99.43, -99.30	-99.43, -99.30
60 min	4	12.8 (18.94)	4.95	1.65, 24.03	0.50, 40.94	0.1 (0.08)	0.05	0.05, 0.13	0.05, 0.21	-96.7 (4.53)	-98.75	-99.39, -94.10	-99.48, -90.00
120 min	2	21.9 (26.98)	21.87	2.79, 40.94	2.79, 40.94	0.1 (0.11)	0.12	0.04, 0.20	0.04, 0.20	-99.0 (0.67)	-99.04	-99.51, -98.57	-99.51, -98.57
4 h	3	3.5 (3.36)	2.79	0.50, 7.11	0.50, 7.11	0.1 (0.11)	0.06	0.05, 0.24	0.05, 0.24	-83.0 (26.90)	-97.85	-99.30, -52.00	-99.30, -52.00

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=5)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	4	13.2 (18.60)	4.95	2.45, 24.03	2.11, 40.94	0.1 (0.15)	0.04	0.03, 0.19	0.03, 0.34	-98.1 (2.00)	-98.51	-99.42, -96.69	-99.92, -95.27	
2 days	3	16.9 (20.89)	7.11	2.79, 40.94	2.79, 40.94	0.5 (0.53)	0.34	0.12, 1.13	0.12, 1.13	-93.0 (7.89)	-95.70	-99.17, -84.11	-99.17, -84.11	
3 days	4	13.2 (18.60)	4.95	2.45, 24.03	2.11, 40.94	0.6 (0.48)	0.55	0.20, 1.01	0.18, 1.15	-91.3 (5.77)	-91.79	-94.99, -87.65	-97.87, -83.83	
4 days	4	13.2 (18.60)	4.95	2.45, 24.03	2.11, 40.94	0.6 (0.47)	0.58	0.20, 1.00	0.16, 1.08	-91.8 (4.79)	-91.45	-95.81, -87.89	-97.36, -87.14	
5 days	3	16.7 (21.12)	7.11	2.11, 40.94	2.11, 40.94	0.7 (0.45)	0.88	0.14, 0.95	0.14, 0.95	-92.9 (5.02)	-93.36	-97.69, -87.68	-97.69, -87.68	
6 days	2	3.8 (4.67)	3.81	0.50, 7.11	0.50, 7.11	0.5 (0.37)	0.46	0.20, 0.72	0.20, 0.72	-74.9 (21.13)	-74.94	-89.89, -60.00	-89.89, -60.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N001
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=5)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	2	24.0 (23.92)	24.03	7.11, 40.94	7.11, 40.94	0.8 (0.03)	0.83	0.81, 0.85	0.81, 0.85	-93.1 (7.03)	-93.06	-98.03, -88.09	-98.03, -88.09	
8 days	3	16.2 (21.69)	7.11	0.50, 40.94	0.50, 40.94	0.4 (0.23)	0.48	0.16, 0.62	0.16, 0.62	-86.0 (16.08)	-91.29	-98.84, -68.00	-98.84, -68.00	
First Concentration ^c	5	10.7 (17.09)	2.79	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.1 (0.10)	0.04	0.04, 0.05	0.01, 0.25	-98.7 (0.65)	-98.57	-99.30, -98.10	-99.38, -98.00	
Peak Concentration ^c	5	10.7 (17.09)	2.79	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.6 (0.48)	0.24	0.24, 1.08	0.22, 1.15	-82.8 (17.91)	-88.63	-92.11, -83.83	-97.36, -52.00	
Nadir Concentration ^c	5	10.7 (17.09)	2.79	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.0 (0.02)	0.03	0.02, 0.04	0.01, 0.05	-98.9 (0.82)	-98.92	-99.30, -98.10	-99.95, -98.00	
Last Concentration ^c	5	10.7 (17.09)	2.79	2.11, 7.11	0.50, 40.94	0.2 (0.03)	0.16	0.14, 0.17	0.12, 0.20	-92.1 (9.36)	-94.27	-97.58, -93.36	-99.52, -76.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.5.1.GR_N001
Summary of MTX Concentration Rebound
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

	Central MTX HPLC Population (N=11)	Target Population (N=5)
Patients who had Rebound^a, n (%)	2 (18.2)	2 (40.0)
Absolute Increase of MTX Concentration from the Lowest Value^b, (%)		
>1 - ≤2 μmol/L	2 (18.2)	2 (40.0)
>2 - ≤5 μmol/L	0	0
>5 - ≤10 μmol/L	0	0
>10 μmol/L	0	0
Mean (SD)	1.08 (0.03)	1.08 (0.03)
Median	1.08	1.08
Min, Max	1.059, 1.100	1.059, 1.100
Time to Rebound (hours)^c		
Mean (SD)	76.21 (44.49)	76.21 (44.49)
Median	76.21	76.21
Min, Max	44.75, 107.67	44.75, 107.67

^aRebound is defined as: Following a decrease of MTX concentration post-glucarpidase, the rebound MTX concentration is at least 2 times the nadir MTX concentration and >1 μmol/L greater than the nadir.

^bAbsolute increase is the maximum increase of MTX concentration from the lowest MTX concentration post glucarpidase.

^cTime to rebound is the time from the first dose of glucarpidase to the first time that MTX concentration met the rebound criteria.

Table 14.7.4.1.GR_N001
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	N ^a	Renal Evaluable Population (N=6)								
		Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥18 to <65 years										
Pre-MTX IV ^c	6	0.72 (0.07)	0.72	(0.6, 0.8)						
Baseline ^d	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)						
1 st Post Glucarpidase	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	2.75 (0.93)	3.00	(1.4, 3.7)	0.24 (0.59)	0.04	(-0.3, 1.1)
Day 2	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	2.75 (0.93)	3.00	(1.4, 3.7)	0.24 (0.59)	0.04	(-0.3, 1.1)
Day 3	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.60 (0.90)	2.70	(1.3, 3.8)	0.09 (0.75)	-0.30	(-0.7, 1.0)
Day 4	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.69 (1.01)	2.77	(1.3, 3.8)	0.18 (1.26)	-0.23	(-1.4, 1.8)
Day 5	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.84 (1.25)	3.14	(1.2, 4.1)	0.34 (1.53)	0.13	(-1.6, 2.5)
Day 6	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.00 (1.55)	3.17	(1.1, 4.6)	0.75 (1.66)	0.30	(-0.6, 3.0)
Day 7	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.13 (1.61)	3.32	(1.1, 4.8)	0.88 (1.71)	0.42	(-0.5, 3.2)
Day 8	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.06 (1.48)	3.22	(1.2, 4.6)	0.81 (1.60)	0.32	(-0.4, 3.0)
Day 9	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.83 (1.25)	3.00	(1.2, 4.1)	0.58 (1.37)	0.10	(-0.4, 2.5)
Day 10	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.26 (1.19)	2.32	(1.1, 3.3)	0.01 (0.46)	0.02	(-0.5, 0.5)
Day 11	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.96 (1.17)	3.29	(1.3, 3.9)	0.71 (1.15)	0.39	(-0.3, 2.3)
Day 15	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.05 (0.62)	2.16	(1.2, 2.7)	-0.20 (0.57)	-0.35	(-0.7, 0.6)
Day 22	2	2.30 (0.99)	2.30	(1.6, 3.0)	2.22 (0.60)	2.22	(1.8, 2.6)	-0.09 (1.59)	-0.09	(-1.2, 1.0)
Highest Value ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	3.46 (1.13)	3.64	(1.4, 4.8)	0.95 (1.25)	0.86	(-0.2, 3.2)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that falls into <12 year old category and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N001
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=6)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	1.72 (1.07)	1.45	(0.8, 3.7)	-0.79 (1.07)	-1.01	(-1.8, 1.1)
Last Assessment ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	1.73 (1.06)	1.50	(0.8, 3.7)	-0.78 (1.07)	-1.01	(-1.8, 1.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that falls into <12 year old category and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N001
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=6)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Overall										
Pre-MTX IV ^c	6	0.72 (0.07)	0.72	(0.6, 0.8)						
Baseline ^d	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)						
1 st Post Glucarpidase	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	2.75 (0.93)	3.00	(1.4, 3.7)	0.24 (0.59)	0.04	(-0.3, 1.1)
Day 2	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	2.75 (0.93)	3.00	(1.4, 3.7)	0.24 (0.59)	0.04	(-0.3, 1.1)
Day 3	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.60 (0.90)	2.70	(1.3, 3.8)	0.09 (0.75)	-0.30	(-0.7, 1.0)
Day 4	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.69 (1.01)	2.77	(1.3, 3.8)	0.18 (1.26)	-0.23	(-1.4, 1.8)
Day 5	5	2.50 (0.86)	2.80	(1.6, 3.5)	2.84 (1.25)	3.14	(1.2, 4.1)	0.34 (1.53)	0.13	(-1.6, 2.5)
Day 6	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.00 (1.55)	3.17	(1.1, 4.6)	0.75 (1.66)	0.30	(-0.6, 3.0)
Day 7	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.13 (1.61)	3.32	(1.1, 4.8)	0.88 (1.71)	0.42	(-0.5, 3.2)
Day 8	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	3.06 (1.48)	3.22	(1.2, 4.6)	0.81 (1.60)	0.32	(-0.4, 3.0)
Day 9	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.83 (1.25)	3.00	(1.2, 4.1)	0.58 (1.37)	0.10	(-0.4, 2.5)
Day 10	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.26 (1.19)	2.32	(1.1, 3.3)	0.01 (0.46)	0.02	(-0.5, 0.5)
Day 11	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.96 (1.17)	3.29	(1.3, 3.9)	0.71 (1.15)	0.39	(-0.3, 2.3)
Day 15	4	2.25 (0.75)	2.20	(1.6, 3.0)	2.05 (0.62)	2.16	(1.2, 2.7)	-0.20 (0.57)	-0.35	(-0.7, 0.6)
Day 22	2	2.30 (0.99)	2.30	(1.6, 3.0)	2.22 (0.60)	2.22	(1.8, 2.6)	-0.09 (1.59)	-0.09	(-1.2, 1.0)
Highest Value ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	3.46 (1.13)	3.64	(1.4, 4.8)	0.95 (1.25)	0.86	(-0.2, 3.2)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that falls into <12 year old category and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N001
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=6)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	1.72 (1.07)	1.45	(0.8, 3.7)	-0.79 (1.07)	-1.01	(-1.8, 1.1)
Last Assessment ^e	6	2.51 (0.77)	2.68	(1.6, 3.5)	1.73 (1.06)	1.50	(0.8, 3.7)	-0.78 (1.07)	-1.01	(-1.8, 1.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that falls into <12 year old category and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post 2nd IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.8.2.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Patients with at Least One Event	6 (100.0)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	5 (83.3)
Blood and Lymphatic System Disorders	4 (66.7)
Haematotoxicity	4 (66.7)
Platelet Disorder	1 (16.7)
White Blood Cell Disorder	1 (16.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	3 (50.0)
Pyrexia	2 (33.3)
Chills	1 (16.7)
Death	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	1 (16.7)
Investigations	2 (33.3)
Blood Bilirubin Increased	1 (16.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population with Follow-up (N=6)
Preferred Term	n (%)
Blood Urea Increased	1 (16.7)
Prothrombin Time Prolonged	1 (16.7)
Nervous System Disorders	2 (33.3)
Cerebral Haemorrhage	1 (16.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (16.7)
Disturbance in Attention	1 (16.7)
Hypotonia	1 (16.7)
Renal and Urinary Disorders	2 (33.3)
Nephropathy Toxic	1 (16.7)
Renal Failure	1 (16.7)
Infections and Infestations	1 (16.7)
Neutropenic Sepsis	1 (16.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (16.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Hyperglycaemia	1 (16.7)
Hyponatraemia	1 (16.7)
Metabolic Acidosis	1 (16.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	1 (16.7)
Malignant Neoplasm Progression	1 (16.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (16.7)
Lung Infiltration	1 (16.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2a_sum.GR_N001
Summary of Reported Adverse Events
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Patients with at Least One Adverse Event	6 (100.0)
Maximum Grade	
Grade \leq 2	0
Grade \geq 3	5 (83.3)
Unknown	1 (16.7)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	4 (66.7)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	3 (50.0)

Note: A patient with multiple adverse events within a primary systemorgan class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2p.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Patients with at Least One Event	6 (100.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	4 (66.7)
Haematotoxicity	4 (66.7)
Platelet Disorder	1 (16.7)
White Blood Cell Disorder	1 (16.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	3 (50.0)
Pyrexia	2 (33.3)
Chills	1 (16.7)
Death	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	1 (16.7)
Investigations	2 (33.3)
Blood Bilirubin Increased	1 (16.7)
Blood Urea Increased	1 (16.7)
Prothrombin Time Prolonged	1 (16.7)

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2p.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Nervous System Disorders	2 (33.3)
Cerebral Haemorrhage	1 (16.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (16.7)
Disturbance in Attention	1 (16.7)
Hypotonia	1 (16.7)
Renal and Urinary Disorders	2 (33.3)
Nephropathy Toxic	1 (16.7)
Renal Failure	1 (16.7)
Infections and Infestations	1 (16.7)
Neutropenic Sepsis	1 (16.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (16.7)
Hyperglycaemia	1 (16.7)
Hypernatraemia	1 (16.7)
Metabolic Acidosis	1 (16.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	1 (16.7)

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.2p.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Malignant Neoplasm Progression	1 (16.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (16.7)
Lung Infiltration	1 (16.7)

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.3.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6)						
	Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown
Patients with at Least One Event	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100.0)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	4 (66.7)	4 (66.7)
Haematotoxicity	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)
Platelet Disorder	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
White Blood Cell Disorder	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)
Pyrexia	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Chills	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Death	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Investigations	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Blood Bilirubin Increased	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.3.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6)						
	Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown
Blood Urea Increased	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Prothrombin Time Prolonged	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Nervous System Disorders	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Cerebral Haemorrhage	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Disturbance In Attention	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Hypotonia	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Renal and Urinary Disorders	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Nephropathy Toxic	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Renal Failure	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Infections and Infestations	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Neutropenic Sepsis	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Hyperglycaemia	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.3.GR_N001
Summary of All Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown
Hypernatraemia	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Metabolic Acidosis	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Lung Infiltration	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.3p.GR_N001

Summary of All Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	\geq 3	\geq 3 or Unknown
Patients with at Least One Event	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	4 (66.7)	4 (66.7)
Haematotoxicity	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)
Platelet Disorder	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
White Blood Cell Disorder	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)
Pyrexia	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Chills	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Death	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Renal and Urinary Disorders	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Nephropathy Toxic	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Renal Failure	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.5.GR_N001
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Patients with at Least One Event	4 (66.7)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	4 (66.7)
Blood and Lymphatic System Disorders	3 (50.0)
Haematotoxicity	3 (50.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (33.3)
Death	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	1 (16.7)
Nervous System Disorders	2 (33.3)
Cerebral Haemorrhage	1 (16.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (16.7)
Disturbance in Attention	1 (16.7)
Infections and Infestations	1 (16.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.5.GR_N001
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Neutropenic Sepsis	1 (16.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (16.7)
Metabolic Acidosis	1 (16.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	1 (16.7)
Malignant Neoplasm Progression	1 (16.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.5p.GR_N001
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=6) n (%)
Patients with at Least One Event	4 (66.7)
Blood and Lymphatic System Disorders	3 (50.0)
Haematotoxicity	3 (50.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (33.3)
Death	1 (16.7)
Mucosal Inflammation	1 (16.7)
Nervous System Disorders	2 (33.3)
Cerebral Haemorrhage	1 (16.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (16.7)
Disturbance in Attention	1 (16.7)
Infections and Infestations	1 (16.7)
Neutropenic Sepsis	1 (16.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (16.7)

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.8.5p.GR_N001
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety
Preferred Term	Population
	with Follow-up
	(N=6)
	n (%)
Metabolic Acidosis	1 (16.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	1 (16.7)
Malignant Neoplasm Progression	1 (16.7)

Note: Primary systemorgan classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary systemorgan class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Any events with known onset date prior to the first glucarpidase dose or more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 1.4.7.GR_W002
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Target Population (Wide) - PR001-CLN-002

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=55) n (%)	Target Population ^a (N=47) n (%)
Patients with at Least One Event	7 (12.7)	7 (14.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (3.6)	2 (4.3)
Disease Progression	2 (3.6)	2 (4.3)
Infections and Infestations	2 (3.6)	2 (4.3)
Sepsis	1 (1.8)	1 (2.1)
Toxic Shock Syndrome	1 (1.8)	1 (2.1)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	2 (3.6)	2 (4.3)
Malignant Neoplasm Progression	2 (3.6)	2 (4.3)
Cardiac Disorders	1 (1.8)	1 (2.1)
Arrhythmia	1 (1.8)	1 (2.1)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.5.GR_N001
Summary of Deaths
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-001

	Main Safety (N=16) n (%)	Target Population (N=6) n (%)
All Deaths	6 (37.5)	3 (50.0)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	3 (18.8)	1 (16.7)
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	1 (6.3)	0
Unknown	2 (12.5)	2 (33.3)

Table 14.1.1.GR_N002
Summary of Patients by Country
All Registered Patients
Target Population (Narrow)

	All Registered Patients
	(N=46)
	n (%)
Country	
Canada	3 (6.5)
Hungary	1 (2.2)
USA	42 (91.3)
Total	46 (100.0)

Table 14.1.2.GR_N002
Patient Accountability
Target Population (Narrow)

	Number and Percentage of Patients n (%)
All Patients Registered	46
Safety Population^a	46 (100.0)
Confirmed Glucarpidase Dosing	46 (100.0)
Evidence of Follow-up Post-Glucarpidase	46 (100.0)
Delayed MTX Elimination^b	
$\geq 10 \mu\text{mol/L} \geq 42$ hours	35 (76.1)
Renal Dysfunction^c	46 (100.0)
Delayed MTX Elimination and Renal Dysfunction	35 (76.1)
MTX Concentration Population^d	45 (97.8)
Central MTX HPLC Population ^e	25 (54.3)
Local MTX Assay Population ^f	40 (87.0)
Renal Evaluable Population^g	44 (95.7)

^a Safety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^b Delayed MTX Elimination includes patients in the safety population with supportive MTX concentration, i.e. $\geq 10 \mu\text{mol/L} \geq 42$ hours.

^c Renal Dysfunction includes patients in the safety population with serum creatinine $> 1.5x$ the ULN or creatinine clearance (calculated) < 60 mL/min.

^d MTX concentration population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from either central HPLC or local assay.

^e Central MTX HPLC assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from central HPLC assay.

^f Local MTX assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from local assay.

^g Renal evaluable population includes all patients who have at least one post glucarpidase renal function evaluation.

Table 14.1.3.GR_N002
Patient Length of Follow-up in Days
Safety Population
Target Population (Narrow)

Safety Population	
(N=46)	
Patients with Evidence of Post-Glucarpidase Follow-up^a (in days)	
n	46
Mean (SD)	21.0 (11.11)
Median	21.0
Min, Max	1, 43

^a The length of follow-up is calculated as days between the first glucarpidase dose until the last available source of follow-up (ie, last of all available laboratory collection dates, onset or end dates of any AE, MTX concentration collection date and/or converted date by adding nominal collection hours to the glucarpidase dose date and time, start or end date of any concomitant medication, vital signs date, and death date). If glucarpidase dose date is missing, the start or end of MTX dose date will be used instead.

Note: Two (2) patients without follow-up days are due to missing glucarpidase dose date and IV MTX start or end date or the exact follow-up date is unknown.

Table 14.2.1.GR_N002
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Age (years)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	29.20 (20.42)	19.16 (18.04)	21.24 (19.18)	21.03 (18.78)
Median	17.00	14.00	14.50	15.00
Min, Max	10.0, 71.0	0.5, 69.0	0.5, 71.0	0.5, 71.0
Age Group (years), n (%)				
<12	1 (4.0)	13 (32.5)	13 (29.5)	13 (28.3)
≥ 12 to <18	12 (48.0)	18 (45.0)	18 (40.9)	19 (41.3)
≥ 18 to <65	9 (36.0)	7 (17.5)	10 (22.7)	11 (23.9)
≥ 65	3 (12.0)	2 (5.0)	3 (6.8)	3 (6.5)
Gender, n (%)				
Female	9 (36.0)	13 (32.5)	14 (31.8)	14 (30.4)
Male	15 (60.0)	26 (65.0)	30 (68.2)	31 (67.4)
Unknown	1 (4.0)	1 (2.5)	0	1 (2.2)
Height (cm)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	170.34 (14.34)	151.23 (30.10)	153.62 (29.64)	153.75 (29.06)
Median	173.49	158.73	162.00	162.00
Min, Max	139.0, 191.5	66.0, 191.5	66.0, 191.5	66.0, 191.5

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.GR_N002
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Weight (kg)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	74.25 (22.35)	55.25 (28.81)	59.00 (29.18)	58.36 (28.70)
Median	80.00	54.25	59.15	56.80
Min, Max	40.0, 121.2	8.3, 121.2	8.3, 121.2	8.3, 121.2
BSA^a (m²)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	1.85 (0.32)	1.49 (0.52)	1.55 (0.53)	1.55 (0.52)
Median	1.93	1.56	1.64	1.63
Min, Max	1.30, 2.42	0.39, 2.42	0.39, 2.42	0.39, 2.42
Tumor Type, n (%)				
Acute Lymphoblastic Leukemia	4 (16.0)	11 (27.5)	12 (27.3)	12 (26.1)
Non-Hodgkin's Lymphoma	5 (20.0)	10 (25.0)	10 (22.7)	11 (23.9)
PCNSL ^b	1 (4.0)	2 (5.0)	2 (4.5)	2 (4.3)
Osteogenic Sarcoma	10 (40.0)	12 (30.0)	15 (34.1)	16 (34.8)
Other	1 (4.0)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)
Unknown	4 (16.0)	4 (10.0)	4 (9.1)	4 (8.7)

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.2.GR_N002
Methotrexate Administration by Analysis Population

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
MTX Intravenous Dose (g/m²)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	7.65 (3.80)	7.09 (3.92)	6.92 (3.88)	7.24 (4.15)
Median	8.00	6.90	6.90	7.54
Min, Max	0.43, 12.14	1.00, 12.37	0.43, 12.37	0.43, 18.00
Duration of MTX Intravenous Dose (hour)				
n	15	27	29	30
Mean (SD)	10.4 (10.98)	11.1 (9.87)	11.8 (10.76)	11.5 (10.67)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	4, 37	2, 25	2, 37	2, 37

Note: MTX intravenous dose = Sum of bolus and infusion dose.
Any dosing information post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.2.3.GR_N002
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	416.58 (426.57)	393.02 (536.53)	394.19 (517.32)	394.04 (512.04)
Median	300.00	180.15	195.35	195.35
Min, Max	9.78, 1560.00	5.40, 2147.43	5.40, 2147.43	5.40, 2147.43
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)				
n	24	19	23	24
Mean (SD)	65.50 (94.99)	77.01 (103.85)	61.65 (95.19)	65.50 (94.99)
Median	23.17	21.54	21.54	23.17
Min, Max	1.30, 342.20	1.30, 342.20	1.30, 342.20	1.30, 342.20
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	93.13 (122.19)	63.38 (103.70)	59.28 (98.41)	60.42 (97.83)
Median	34.52	18.65	18.65	18.65
Min, Max	3.25, 379.00	0.53, 379.00	0.53, 379.00	0.53, 379.00
Pre-MTX sCr (mg/dL)				
n	21	35	39	41
Mean (SD)	1.05 (0.79)	0.76 (0.68)	0.69 (0.39)	0.78 (0.64)
Median	0.80	0.60	0.60	0.70
Min, Max	0.40, 4.00	0.20, 4.00	0.20, 2.20	0.20, 4.00

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Ref. Listing(s):

Data Source(s): ADSL, ADCR, ADCEN, ADLOC

Program: TGRREN.SAS

Table 14.2.3.GR_N002
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Pre-MTX sCr (mg/dL) CTC Grade, n (%)				
n	21	35	39	41
Grade 0	17 (81.0)	30 (85.7)	34 (87.2)	35 (85.4)
Grade 1	2 (9.5)	2 (5.7)	3 (7.7)	3 (7.3)
Grade 2	1 (4.8)	2 (5.7)	2 (5.1)	2 (4.9)
Grade 3	1 (4.8)	1 (2.9)	0	1 (2.4)
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	3.21 (1.40)	2.38 (1.28)	2.62 (1.47)	2.61 (1.46)
Median	3.20	2.10	2.15	2.15
Min, Max	1.00, 6.10	0.70, 6.10	0.70, 6.10	0.70, 6.10
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL) CTC Grade, n (%)				
n	25	40	44	46
Grade 0	1 (4.0)	0	1 (2.3)	1 (2.2)
Grade 1	0	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)
Grade 2	10 (40.0)	23 (57.5)	22 (50.0)	23 (50.0)
Grade 3	13 (52.0)	15 (37.5)	19 (43.2)	20 (43.5)
Grade 4	1 (4.0)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Ref. Listing(s):

Data Source(s): ADSL, ADCR, ADCEN, ADLOC

Program: TGRREN.SAS

Table 14.2.3.GR_N002
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Pre-MTX Reported Creatinine Clearance^a (mL/min)				
n	8	11	13	14
Mean (SD)	114.74 (28.53)	122.11 (56.35)	120.56 (51.58)	119.23 (49.80)
Median	110.00	106.00	108.00	107.00
Min, Max	72.0, 170.0	64.0, 254.3	64.0, 254.3	64.0, 254.3
Baseline (Pre-Glucarpidase) Reported Creatinine Clearance^a (mL/min)				
n	4	6	8	9
Mean (SD)	46.50 (38.82)	42.98 (27.60)	38.11 (27.98)	46.32 (35.94)
Median	45.50	38.95	38.95	43.00
Min, Max	0.0, 95.0	17.0, 95.0	0.0, 95.0	0.0, 112.0
Pre-MTX Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	21	35	39	41
Mean (SD)	135.12 (59.97)	150.73 (69.88)	154.83 (66.09)	149.87 (68.57)
Median	127.85	149.94	153.58	149.94
Min, Max	18.01, 239.03	18.01, 373.58	35.22, 373.58	18.01, 373.58
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	41.80 (28.86)	43.20 (18.29)	43.47 (24.70)	43.27 (24.42)
Median	32.39	42.73	40.26	40.26
Min, Max	16.10, 150.35	17.27, 84.41	16.10, 150.35	16.10, 150.35

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Ref. Listing(s):

Data Source(s): ADSL, ADCR, ADCEN, ADLOC

Program: TGRREN.SAS

Table 14.4.1.GR_N002
Summary of Thymidine and Rescue Regimen by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25) n (%)	Local MTX Assay (N=40) n (%)	Renal Evaluable (N=44) n (%)	Safety (N=46) n (%)
Thymidine	10 (40.0)	8 (20.0)	11 (25.0)	11 (23.9)
Any Rescue Regimen	8 (32.0)	7 (17.5)	8 (18.2)	9 (19.6)
Hemodialysis	7 (28.0)	6 (15.0)	7 (15.9)	8 (17.4)
Hemofiltration	1 (4.0)	2 (5.0)	2 (4.5)	2 (4.3)
Hemoperfusion	1 (4.0)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)
Medication	0	0	0	0
Other	1 (4.0)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)

Table 14.6.1.GR_N002
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
First Glucarpidase Dose (U/kg)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	49.73 (0.65)	49.95 (0.62)	49.94 (0.59)	49.93 (0.65)
Mean	49.73	49.95	49.94	49.93
SD	0.65	0.62	0.59	0.65
Median	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	48.19, 50.77	48.19, 51.19	48.30, 51.19	48.19, 51.19
First Glucarpidase Dose (U)				
n	25	40	44	46
Mean (SD)	3694.2 (1118.81)	2758.6 (1437.55)	2942.9 (1450.61)	2910.6 (1426.88)
Mean	3694.2	2758.6	2942.9	2910.6
SD	1118.81	1437.55	1450.61	1426.88
Median	4000.0	2750.0	3000.0	2883.5
Min, Max	2000, 6100	420, 6100	420, 6100	420, 6100
Number of Glucarpidase Doses, n (%)				
n	25	40	44	46
1	25 (100.0)	40 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
>3	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^b Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

Note: Any dosing information post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.6.1.GR_N002
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Time Interval between Intravenous MTX and the First Glucarpidase Dose (days^a)				
n	25	40	44	46
1	0	0	0	0
2	2 (8.0)	3 (7.5)	3 (6.8)	3 (6.5)
3	4 (16.0)	12 (30.0)	11 (25.0)	12 (26.1)
4	7 (28.0)	9 (22.5)	9 (20.5)	9 (19.6)
5	7 (28.0)	10 (25.0)	13 (29.5)	13 (28.3)
6	3 (12.0)	3 (7.5)	4 (9.1)	4 (8.7)
7	1 (4.0)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)
>7	1 (4.0)	2 (5.0)	3 (6.8)	4 (8.7)
Missing	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^b Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

Note: Any dosing information post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.6.1.GR_N002
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=25)	Local MTX Assay (N=40)	Renal Evaluable (N=44)	Safety (N=46)
Number of Glucarpidase Doses^b, n (%)				
n	25	40	44	46
1	25 (100.0)	40 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
>3	0	0	0	0
Patient Dosing Scheme, n (%)				
n	25	40	44	46
Single dose	25 (100.0)	40 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^b Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

Note: Any dosing information post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.1.GR_N002
Clinically Important Reduction (CIR)
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC ^a	Sensitivity Analysis on Central MTX HPLC ^b	All Local MTX Assay ^c (N=40)		
			Post Glucarpidase Dose	≥1 Day After Glucarpidase Dose	≥2 Days After Glucarpidase Dose
	(N=25)	(N=24)			
Patients Who Achieved CIR					
n (%)	14 (56.0)	13 (54.2)	18 (45.0)	20 (50.0)	24 (60.0)
95% Confidence Interval ^d	(37.0, 73.4)	(35.1, 72.2)	(30.7, 60.2)	(35.2, 64.8)	(44.6, 73.7)
Time to First Post-glucarpidase MTX Concentration ≤ 1 µmol/L (hour^e)					
n	22	21			
Mean (SD)	38.26 (65.47)	40.07 (66.52)			
Median	0.25	0.25			
Min, Max	0.2, 192.0	0.2, 192.0			

^aClinically important reduction (CIR) for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L.

^bSensitivity analysis on CIR for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L, given the baseline (last pre-glucarpidase) MTX concentration is >1 µmol/L.

^cCIR for local assay is defined as all local MTX concentrations after the specified time period are ≤1 µmol/L.

^dConfidence interval by Newcombe and Altman method

^eTime to first post glucarpidase MTX concentration ≤1 µmol/L is calculated from the first glucarpidase administration time to the first post-glucarpidase MTX concentration that is ≤1 µmol/L with all subsequent MTX concentrations ≤1 µmol/L.

Note: A MTX concentration value that contains '<' or is indicated as 'Not Detected' will be counted as ≤1 µmol/L.

Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=30)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20								
15 min	27	57.6 (91.97)	13.30	4.30, 64.50	1.10, 342.20	0.9 (1.82)	0.13	0.05, 0.94	0.05, 9.20	-98.4 (1.10)	-98.81	-99.12, -97.74	-99.60, -95.45
30 min	26	60.3 (93.00)	15.85	4.30, 64.50	1.10, 342.20	1.0 (2.07)	0.24	0.05, 1.00	0.05, 10.20	-98.3 (1.07)	-98.76	-99.07, -97.73	-99.49, -95.45
60 min	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20	0.8 (1.74)	0.18	0.05, 0.70	0.05, 8.80	-98.4 (1.05)	-98.81	-99.16, -97.78	-99.60, -95.45
120 min	27	46.9 (72.06)	18.40	4.30, 52.60	1.10, 270.00	0.6 (0.89)	0.19	0.05, 0.80	0.05, 3.90	-98.3 (1.20)	-98.81	-99.19, -97.78	-99.52, -95.35
4 h	1	89.1 (-)	89.10	89.10, 89.10	89.10, 89.10	0.5 (-)	0.50	0.50, 0.50	0.50, 0.50	-99.4 (-)	-99.44	-99.44, -99.44	-99.44, -99.44

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=30)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	20	37.2 (60.72)	12.80	4.48, 48.00	1.10, 270.00	0.4 (0.68)	0.12	0.05, 0.50	0.00, 2.36	-98.3 (1.42)	-98.85	-99.36, -97.17	-100.00, -95.45	
2 days	15	45.7 (86.50)	11.80	4.20, 52.60	1.10, 342.20	1.3 (2.29)	0.31	0.08, 1.37	0.04, 8.36	-96.6 (2.62)	-96.92	-98.90, -94.19	-99.81, -90.62	
3 days	11	43.9 (77.93)	11.80	2.25, 64.50	1.30, 262.60	1.1 (1.69)	0.50	0.20, 0.80	0.10, 5.80	-91.6 (11.10)	-95.93	-97.79, -93.18	-99.22, -69.23	
4 days	7	24.4 (29.48)	11.80	10.08, 24.80	2.25, 89.10	0.9 (0.77)	0.43	0.36, 1.97	0.20, 1.98	-93.8 (5.27)	-95.83	-97.99, -90.68	-98.27, -84.00	
5 days	10	53.3 (79.40)	18.55	11.55, 72.90	2.20, 262.60	1.3 (1.15)	1.08	0.37, 1.80	0.20, 3.50	-93.8 (5.62)	-96.10	-98.27, -91.11	-99.31, -81.82	
6 days	8	106.9 (126.00)	61.15	18.30, 175.85	2.25, 342.20	1.1 (1.10)	0.75	0.40, 1.63	0.05, 3.40	-96.0 (4.97)	-98.18	-99.68, -93.01	-99.90, -86.29	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=30)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	4	46.3 (40.57)	42.35	11.68, 81.00	11.55, 89.10	0.6 (0.42)	0.58	0.29, 0.89	0.10, 1.10	-98.2 (1.55)	-98.81	-99.19, -97.21	-99.25, -95.93	
8 days	5	155.1 (140.66)	89.10	72.90, 262.60	8.60, 342.20	0.4 (0.17)	0.50	0.30, 0.50	0.18, 0.60	-99.3 (0.80)	-99.44	-99.82, -99.31	-99.89, -97.91	
First Concentration ^c	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20	0.8 (1.76)	0.17	0.05, 0.90	0.05, 9.20	-98.4 (1.07)	-98.81	-99.14, -97.78	-99.60, -95.45	
Peak Concentration ^c	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20	1.9 (2.75)	0.50	0.29, 2.00	0.05, 10.20	-93.4 (7.99)	-96.67	-98.27, -91.16	-99.14, -69.23	
Nadir Concentration ^c	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20	0.2 (0.33)	0.09	0.05, 0.29	0.00, 1.60	-98.9 (1.16)	-99.22	-99.67, -98.84	-100.00, -95.45	
Last Concentration ^c	29	56.0 (88.83)	18.40	4.66, 52.60	1.10, 342.20	0.5 (0.67)	0.29	0.10, 0.50	0.05, 3.40	-96.1 (6.62)	-98.90	-99.21, -96.24	-99.99, -69.23	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=25)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20								
15 min	23	66.9 (96.87)	21.54	10.08, 72.90	1.30, 342.20	1.0 (1.95)	0.19	0.05, 1.00	0.05, 9.20	-98.5 (0.97)	-98.81	-99.19, -97.78	-99.60, -96.15
30 min	21	72.2 (99.98)	33.50	11.55, 72.90	1.30, 342.20	1.2 (2.26)	0.30	0.06, 1.00	0.05, 10.20	-98.3 (0.97)	-98.71	-99.07, -97.74	-99.49, -96.15
60 min	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20	1.0 (1.88)	0.24	0.06, 1.15	0.05, 8.80	-98.5 (0.94)	-98.80	-99.18, -97.84	-99.60, -96.15
120 min	22	55.3 (77.44)	23.17	10.08, 64.50	1.30, 270.00	0.7 (0.96)	0.20	0.05, 0.99	0.05, 3.90	-98.6 (0.89)	-98.82	-99.19, -98.27	-99.52, -96.15
4 h	1	89.1 (-)	89.10	89.10, 89.10	89.10, 89.10	0.5 (-)	0.50	0.50, 0.50	0.50, 0.50	-99.4 (-)	-99.44	-99.44, -99.44	-99.44, -99.44

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=25)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	17	41.4 (64.89)	13.30	10.08, 52.60	1.30, 270.00	0.5 (0.72)	0.20	0.05, 0.50	0.00, 2.36	-98.3 (1.31)	-98.86	-99.22, -97.35	-100.00, -96.10	
2 days	12	56.2 (94.47)	16.92	10.82, 62.75	2.25, 342.20	1.5 (2.51)	0.40	0.12, 1.98	0.04, 8.36	-96.8 (2.82)	-97.51	-99.06, -95.10	-99.81, -90.62	
3 days	9	53.0 (84.17)	12.30	11.55, 64.50	1.30, 262.60	1.3 (1.82)	0.56	0.50, 0.80	0.10, 5.80	-91.0 (12.31)	-97.19	-97.79, -93.22	-99.22, -69.23	
4 days	7	24.4 (29.48)	11.80	10.08, 24.80	2.25, 89.10	0.9 (0.77)	0.43	0.36, 1.97	0.20, 1.98	-93.8 (5.27)	-95.83	-97.99, -90.68	-98.27, -84.00	
5 days	9	59.0 (82.04)	24.80	11.80, 72.90	2.25, 262.60	1.4 (1.17)	1.16	0.37, 1.80	0.20, 3.50	-95.2 (3.93)	-96.99	-98.27, -91.53	-99.31, -88.31	
6 days	8	106.9 (126.00)	61.15	18.30, 175.85	2.25, 342.20	1.1 (1.10)	0.75	0.40, 1.63	0.05, 3.40	-96.0 (4.97)	-98.18	-99.68, -93.01	-99.90, -86.29	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N002
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=25)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	4	46.3 (40.57)	42.35	11.68, 81.00	11.55, 89.10	0.6 (0.42)	0.58	0.29, 0.89	0.10, 1.10	-98.2 (1.55)	-98.81	-99.19, -97.21	-99.25, -95.93	
8 days	4	191.7 (132.06)	175.85	81.00, 302.40	72.90, 342.20	0.5 (0.13)	0.50	0.40, 0.55	0.30, 0.60	-99.6 (0.28)	-99.63	-99.86, -99.38	-99.89, -99.31	
First Concentration ^c	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20	1.0 (1.91)	0.24	0.05, 0.97	0.05, 9.20	-98.5 (0.96)	-98.87	-99.17, -97.94	-99.60, -96.15	
Peak Concentration ^c	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20	2.2 (2.93)	0.62	0.35, 2.95	0.05, 10.20	-93.6 (8.35)	-96.89	-98.48, -92.39	-99.13, -69.23	
Nadir Concentration ^c	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20	0.3 (0.36)	0.10	0.05, 0.30	0.00, 1.60	-99.0 (1.00)	-99.24	-99.67, -98.91	-100.00, -96.15	
Last Concentration ^c	24	65.5 (94.99)	23.17	10.82, 68.70	1.30, 342.20	0.5 (0.72)	0.34	0.10, 0.54	0.05, 3.40	-96.5 (6.59)	-98.94	-99.22, -96.83	-99.99, -69.23	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 14.7.2.4.GR_N002
Summary of MTX Concentration Rebound
Central MTX HPLC Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC Population (N=25)
Patients who had Rebound^a, n (%)	6 (24.0)
Absolute Increase of MTX Concentration from the Lowest Value^b(%)	
>1 - ≤2 μmol/L	1 (4.0)
>2 - ≤5 μmol/L	3 (12.0)
>5 - ≤10 μmol/L	2 (8.0)
>10 μmol/L	0
Mean (SD)	4.38 (2.53)
Median	3.62
Min, Max	1.050, 8.070
Time to Rebound (hours)^c	
Mean (SD)	52.17 (32.68)
Median	50.00
Min, Max	12.00, 91.00

^aRebound is defined as: Following a decrease of MTX concentration post-glucarpidase, the rebound MTX concentration is at least 2 times the nadir MTX concentration and >1 μmol/L greater than the nadir.

^bAbsolute increase is the maximum increase of MTX concentration from the lowest MTX concentration post glucarpidase.

^cTime to rebound is the time from the first dose of glucarpidase to the first time that MTX concentration met the rebound criteria.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age < 12 years										
Pre-MTX IV ^c	13	0.39 (0.13)	0.32	(0.2, 0.6)						
Baseline ^d	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)						
1 st Post Glucarpidase	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.65 (1.07)	1.30	(0.8, 4.7)	-0.05 (0.26)	0.00	(-0.4, 0.6)
Day 2	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.65 (1.07)	1.30	(0.8, 4.7)	-0.05 (0.26)	0.00	(-0.4, 0.6)
Day 3	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.61 (1.13)	1.12	(0.8, 4.8)	-0.08 (0.38)	-0.10	(-0.7, 0.7)
Day 4	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.49 (1.13)	1.10	(0.7, 4.7)	-0.20 (0.42)	-0.20	(-1.0, 0.6)
Day 5	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.36 (1.08)	1.00	(0.5, 4.5)	-0.34 (0.45)	-0.30	(-1.2, 0.4)
Day 6	12	1.73 (0.97)	1.50	(0.7, 4.1)	1.30 (1.09)	1.04	(0.4, 4.4)	-0.43 (0.48)	-0.40	(-1.3, 0.3)
Day 7	12	1.61 (0.93)	1.35	(0.7, 4.1)	1.04 (1.02)	0.70	(0.4, 4.2)	-0.57 (0.49)	-0.50	(-1.3, 0.1)
Day 8	9	1.74 (1.05)	1.60	(0.7, 4.1)	1.01 (1.05)	0.50	(0.4, 3.7)	-0.73 (0.54)	-0.50	(-1.4, 0.0)
Day 9	9	1.68 (1.07)	1.30	(0.7, 4.1)	0.93 (0.92)	0.70	(0.3, 3.3)	-0.75 (0.59)	-0.50	(-1.7, 0.0)
Day 10	7	1.82 (1.20)	1.70	(0.7, 4.1)	0.79 (0.70)	0.50	(0.3, 2.3)	-1.03 (0.78)	-1.30	(-1.9, 0.0)
Day 11	8	1.69 (1.14)	1.25	(0.7, 4.1)	0.68 (0.49)	0.55	(0.3, 1.8)	-1.01 (0.79)	-0.65	(-2.3, -0.2)
Day 15	10	1.63 (1.02)	1.25	(0.7, 4.1)	0.57 (0.32)	0.46	(0.3, 1.4)	-1.06 (0.86)	-0.70	(-2.7, -0.3)
Day 22	6	1.88 (1.30)	1.40	(0.7, 4.1)	0.52 (0.22)	0.50	(0.3, 0.9)	-1.37 (1.09)	-0.95	(-3.2, -0.4)
Highest Value ^e	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	1.72 (1.09)	1.30	(0.8, 4.8)	0.02 (0.30)	0.00	(-0.4, 0.7)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary.
Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^c	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	0.43 (0.15)	0.40	(0.3, 0.8)	-1.26 (0.91)	-0.80	(-3.6, -0.4)
Last Assessment ^e	13	1.69 (0.94)	1.40	(0.7, 4.1)	0.46 (0.14)	0.50	(0.3, 0.8)	-1.23 (0.93)	-0.80	(-3.6, -0.4)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥12 to <18 years										
Pre-MTX IV ^c	15	0.77 (0.43)	0.70	(0.4, 2.2)						
Baseline ^d	18	2.31 (0.88)	2.15	(1.0, 3.9)						
1 st Post Glucarpidase	18	2.31 (0.88)	2.15	(1.0, 3.9)	2.29 (1.02)	1.99	(0.9, 4.3)	-0.03 (0.41)	-0.10	(-0.7, 0.7)
Day 2	17	2.26 (0.88)	2.10	(1.0, 3.9)	2.32 (1.18)	1.97	(0.9, 5.0)	0.06 (0.50)	-0.10	(-0.6, 1.4)
Day 3	17	2.26 (0.88)	2.10	(1.0, 3.9)	2.24 (1.26)	1.80	(0.7, 5.4)	-0.02 (0.61)	-0.20	(-0.7, 1.8)
Day 4	17	2.35 (0.89)	2.20	(1.0, 3.9)	2.15 (1.33)	1.83	(0.7, 5.9)	-0.20 (0.76)	-0.30	(-1.1, 2.3)
Day 5	16	2.29 (0.89)	2.15	(1.0, 3.9)	2.00 (1.38)	1.54	(0.6, 6.1)	-0.30 (0.86)	-0.40	(-1.1, 2.5)
Day 6	15	2.27 (0.93)	2.10	(1.0, 3.9)	1.88 (1.28)	1.40	(0.6, 5.8)	-0.39 (0.83)	-0.50	(-1.2, 2.2)
Day 7	14	2.30 (0.96)	2.15	(1.0, 3.9)	1.70 (1.09)	1.50	(0.5, 4.8)	-0.60 (0.79)	-0.55	(-1.7, 1.2)
Day 8	12	2.28 (1.03)	2.15	(1.0, 3.9)	1.67 (0.98)	1.50	(0.6, 4.1)	-0.62 (0.74)	-0.45	(-1.8, 0.5)
Day 9	7	2.70 (1.15)	3.20	(1.0, 3.9)	2.45 (1.73)	2.23	(0.8, 6.0)	-0.25 (2.19)	-0.97	(-2.1, 4.4)
Day 10	8	2.51 (1.05)	2.50	(1.0, 3.9)	1.74 (0.66)	1.70	(0.9, 2.8)	-0.78 (0.65)	-0.80	(-1.8, 0.2)
Day 11	6	2.97 (0.78)	3.10	(2.0, 3.9)	1.80 (0.73)	1.90	(0.8, 2.6)	-1.17 (0.64)	-1.10	(-1.9, -0.3)
Day 15	12	2.43 (0.91)	2.25	(1.0, 3.9)	1.46 (0.98)	1.25	(0.6, 4.3)	-0.97 (0.98)	-1.10	(-2.1, 1.1)
Day 22	8	2.71 (0.87)	2.90	(1.0, 3.6)	1.34 (0.93)	1.15	(0.6, 3.5)	-1.37 (1.07)	-1.35	(-2.8, 0.3)
Highest Value ^e	18	2.31 (0.88)	2.15	(1.0, 3.9)	2.79 (1.60)	2.05	(0.9, 6.1)	0.47 (1.23)	0.00	(-0.6, 4.4)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary.
Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^c	18	2.31 (0.88)	2.15	(1.0, 3.9)	1.09 (0.44)	1.00	(0.5, 2.2)	-1.22 (0.85)	-1.05	(-2.8, -0.1)
Last Assessment ^e	18	2.31 (0.88)	2.15	(1.0, 3.9)	1.39 (1.24)	1.05	(0.5, 6.0)	-0.93 (1.58)	-1.05	(-2.8, 4.4)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	N ^a	Renal Evaluable Population (N=44)								
		Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥18 to <65 years										
Pre-MTX IV ^c	8	0.93 (0.19)	1.00	(0.7, 1.1)						
Baseline ^d	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)						
1 st Post Glucarpidase	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	4.30 (1.82)	4.25	(2.1, 7.7)	0.03 (0.94)	-0.05	(-1.8, 1.8)
Day 2	9	4.39 (1.62)	4.60	(2.1, 6.1)	4.31 (1.93)	4.30	(2.1, 7.7)	-0.08 (0.93)	-0.10	(-1.8, 1.8)
Day 3	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	4.30 (2.04)	4.10	(2.0, 8.4)	0.03 (1.22)	-0.05	(-2.1, 2.5)
Day 4	9	4.14 (1.61)	3.90	(2.1, 6.1)	3.93 (2.07)	4.10	(1.8, 7.3)	-0.21 (1.27)	-0.20	(-2.0, 1.7)
Day 5	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	3.89 (2.23)	3.90	(1.7, 8.7)	-0.38 (1.54)	-0.45	(-2.1, 2.8)
Day 6	6	4.68 (1.67)	5.25	(2.2, 6.1)	4.63 (3.25)	4.60	(1.5, 10.5)	-0.05 (2.34)	-0.95	(-1.5, 4.6)
Day 7	8	4.09 (1.62)	3.90	(2.1, 6.1)	3.80 (3.23)	3.35	(1.4, 11.3)	-0.29 (2.52)	-0.85	(-2.4, 5.4)
Day 8	6	4.20 (1.59)	3.90	(2.2, 6.1)	4.17 (4.14)	3.10	(1.3, 12.4)	-0.03 (3.38)	-1.25	(-2.7, 6.5)
Day 9	6	4.08 (1.44)	3.90	(2.2, 5.9)	3.48 (3.35)	2.25	(1.3, 10.2)	-0.60 (2.67)	-1.20	(-3.2, 4.3)
Day 10	5	3.82 (1.44)	3.20	(2.2, 5.9)	3.18 (2.90)	2.00	(1.3, 8.3)	-0.64 (1.92)	-0.60	(-2.6, 2.4)
Day 11	5	4.46 (1.24)	4.60	(3.2, 5.9)	3.58 (3.78)	2.10	(1.2, 10.3)	-0.88 (3.07)	-2.00	(-3.3, 4.4)
Day 15	7	3.80 (1.52)	3.20	(2.1, 5.9)	2.61 (2.92)	1.60	(1.0, 9.2)	-1.19 (2.30)	-1.20	(-3.7, 3.3)
Day 22	3	3.23 (1.88)	2.20	(2.1, 5.4)	1.30 (0.00)	1.30	(1.3, 1.3)	-1.93 (1.88)	-0.90	(-4.1, -0.8)
Highest Value ^e	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	5.00 (3.00)	4.85	(2.1, 12.4)	0.73 (2.16)	0.05	(-1.2, 6.5)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary.
Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^c	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	2.47 (1.98)	1.60	(1.0, 7.3)	-1.80 (1.48)	-1.90	(-4.1, 1.4)
Last Assessment ^e	10	4.27 (1.57)	4.25	(2.1, 6.1)	2.85 (2.55)	1.85	(1.0, 9.2)	-1.42 (2.00)	-1.45	(-4.1, 3.3)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥65 years										
Pre-MTX IV ^c	3	1.00 (0.62)	0.80	(0.5, 1.7)						
Baseline ^d	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)						
1 st Post Glucarpidase	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)	3.03 (2.23)	1.90	(1.6, 5.6)	0.10 (0.46)	0.00	(-0.3, 0.6)
Day 2	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)	3.03 (2.23)	1.90	(1.6, 5.6)	0.10 (0.46)	0.00	(-0.3, 0.6)
Day 3	2	1.90 (0.00)	1.90	(1.9, 1.9)	1.65 (0.35)	1.65	(1.4, 1.9)	-0.25 (0.35)	-0.25	(-0.5, 0.0)
Day 4	2	1.90 (0.00)	1.90	(1.9, 1.9)	1.70 (0.57)	1.70	(1.3, 2.1)	-0.20 (0.57)	-0.20	(-0.6, 0.2)
Day 5	2	1.90 (0.00)	1.90	(1.9, 1.9)	1.65 (0.49)	1.65	(1.3, 2.0)	-0.25 (0.49)	-0.25	(-0.6, 0.1)
Day 6	2	1.90 (0.00)	1.90	(1.9, 1.9)	1.65 (0.49)	1.65	(1.3, 2.0)	-0.25 (0.49)	-0.25	(-0.6, 0.1)
Day 7	2	1.90 (0.00)	1.90	(1.9, 1.9)	1.60 (0.57)	1.60	(1.2, 2.0)	-0.30 (0.57)	-0.30	(-0.7, 0.1)
Day 8	1	1.90 (-)	1.90	(1.9, 1.9)	1.10 (-)	1.10	(1.1, 1.1)	-0.80 (-)	-0.80	(-0.8, -0.8)
Day 9	1	1.90 (-)	1.90	(1.9, 1.9)	1.10 (-)	1.10	(1.1, 1.1)	-0.80 (-)	-0.80	(-0.8, -0.8)
Day 10	1	1.90 (-)	1.90	(1.9, 1.9)	1.00 (-)	1.00	(1.0, 1.0)	-0.90 (-)	-0.90	(-0.9, -0.9)
Highest Value ^e	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)	3.10 (2.18)	2.10	(1.6, 5.6)	0.17 (0.45)	0.20	(-0.3, 0.6)
Lowest Value ^e	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)	2.83 (2.44)	1.90	(1.0, 5.6)	-0.10 (0.75)	0.00	(-0.9, 0.6)
Last Assessment ^e	3	2.93 (1.79)	1.90	(1.9, 5.0)	2.87 (2.42)	2.00	(1.0, 5.6)	-0.07 (0.76)	0.10	(-0.9, 0.6)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary.

Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Overall										
Pre-MTX IV ^c	39	0.69 (0.39)	0.60	(0.2, 2.2)						
Baseline ^d	44	2.62 (1.47)	2.15	(0.7, 6.1)						
1 st Post Glucarpidase	44	2.62 (1.47)	2.15	(0.7, 6.1)	2.61 (1.63)	2.05	(0.8, 7.7)	-0.01 (0.53)	0.00	(-1.8, 1.8)
Day 2	42	2.59 (1.50)	2.10	(0.7, 6.1)	2.59 (1.68)	1.99	(0.8, 7.7)	0.00 (0.55)	-0.05	(-1.8, 1.8)
Day 3	42	2.55 (1.45)	2.10	(0.7, 6.1)	2.51 (1.74)	1.87	(0.7, 8.4)	-0.04 (0.73)	-0.15	(-2.1, 2.5)
Day 4	41	2.51 (1.40)	2.10	(0.7, 6.1)	2.31 (1.67)	1.80	(0.7, 7.3)	-0.20 (0.78)	-0.30	(-2.0, 2.3)
Day 5	41	2.57 (1.46)	2.10	(0.7, 6.1)	2.24 (1.78)	1.70	(0.5, 8.7)	-0.33 (0.94)	-0.40	(-2.1, 2.8)
Day 6	35	2.48 (1.47)	2.10	(0.7, 6.1)	2.14 (2.00)	1.40	(0.4, 10.5)	-0.34 (1.09)	-0.50	(-1.5, 4.6)
Day 7	36	2.44 (1.42)	2.05	(0.7, 6.1)	1.94 (1.99)	1.40	(0.4, 11.3)	-0.50 (1.26)	-0.60	(-2.4, 5.4)
Day 8	28	2.50 (1.45)	2.15	(0.7, 6.1)	1.97 (2.31)	1.25	(0.4, 12.4)	-0.53 (1.58)	-0.60	(-2.7, 6.5)
Day 9	23	2.63 (1.49)	2.20	(0.7, 5.9)	2.07 (2.20)	1.30	(0.3, 10.2)	-0.56 (1.76)	-0.80	(-3.2, 4.4)
Day 10	21	2.56 (1.36)	2.20	(0.7, 5.9)	1.73 (1.69)	1.30	(0.3, 8.3)	-0.83 (1.04)	-0.90	(-2.6, 2.4)
Day 11	19	2.82 (1.53)	3.00	(0.7, 5.9)	1.80 (2.20)	1.20	(0.3, 10.3)	-1.02 (1.57)	-1.00	(-3.3, 4.4)
Day 15	29	2.49 (1.36)	2.20	(0.7, 5.9)	1.43 (1.69)	1.20	(0.3, 9.2)	-1.05 (1.32)	-0.90	(-3.7, 3.3)
Day 22	17	2.51 (1.25)	2.30	(0.7, 5.4)	1.04 (0.74)	0.90	(0.3, 3.5)	-1.47 (1.17)	-1.10	(-4.1, 0.3)
Highest Value ^e	44	2.62 (1.47)	2.15	(0.7, 6.1)	2.99 (2.21)	2.10	(0.8, 12.4)	0.38 (1.30)	0.00	(-1.2, 6.5)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.7.4.1.GR_N002
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=44)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Lowest Value ^c	44	2.62 (1.47)	2.15	(0.7, 6.1)	1.33 (1.38)	0.95	(0.3, 7.3)	-1.29 (1.08)	-1.10	(-4.1, 1.4)
Last Assessment ^c	44	2.62 (1.47)	2.15	(0.7, 6.1)	1.55 (1.77)	1.00	(0.3, 9.2)	-1.07 (1.48)	-1.05	(-4.1, 4.4)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Note: There is only one patient that does not have age and therefore, will only be included in the overall category summary. Any assessments post second IV MTX dose are excluded from the table.

Table 14.8.1_sum.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Patients with at Least One Adverse Event	31 (88.6)	11 (100.0)	42 (91.3)
Maximum grade			
Grade ≤ 2	10 (28.6)	2 (18.2)	12 (26.1)
Grade ≥ 3	20 (57.1)	9 (81.8)	29 (63.0)
Unknown	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	13 (37.1)	7 (63.6)	20 (43.5)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	4 (11.4)	3 (27.3)	7 (15.2)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Adverse Event	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Maximum Grade			
Grade ≤ 2	0	0	0
Grade ≥ 3	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Unknown	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Serious Adverse Event	0	0	0

Note: A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.
A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Patients with at Least One Event	31 (88.6)	11 (100.0)	42 (91.3)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	28 (80.0)	11 (100.0)	39 (84.8)
Gastrointestinal Disorders	22 (62.9)	10 (90.9)	32 (69.6)
Stomatitis	13 (37.1)	9 (81.8)	22 (47.8)
Nausea	11 (31.4)	2 (18.2)	13 (28.3)
Vomiting	10 (28.6)	3 (27.3)	13 (28.3)
Diarrhoea	7 (20.0)	2 (18.2)	9 (19.6)
Abdominal Pain Upper	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Ascites	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Dysphagia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Gastrointestinal Haemorrhage	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Ileus Paralytic	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Proctalgia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (9.1)	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Investigations	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)
Blood Creatinine Abnormal	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Haemoglobin Abnormal	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
Neutrophil Count Abnormal	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Blood Bilirubin Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Calcium Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Glucose Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Magnesium Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Blood Potassium Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Citrobacter Test Positive	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Echocardiogram Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Ejection Fraction Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Simplex Virus Test Positive	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Renal and Urinary Disorders	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Renal Disorder	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (14.3)	4 (36.4)	9 (19.6)
Thrombocytopenia	0	2 (18.2)	2 (4.3)
Anaemia	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Bone Marrow Failure	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Coagulopathy	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Febrile Neutropenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neutropenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pancytopenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Platelet Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Nervous System Disorders	6 (17.1)	2 (18.2)	8 (17.4)
Nervous System Disorder	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Lethargy	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Basilar Artery Thrombosis	1 (2.9)	0	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Cerebral Infarction	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Dysarthria	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Hemiplegia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Motor Dysfunction	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Somnolence	0	1 (9.1)	1 (2.2)
General Disorders and Administration Site Conditions	5 (14.3)	2 (18.2)	7 (15.2)
Feeling Hot	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
Pyrexia	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Asthenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Fatigue	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Gait Disturbance	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Mucosal Inflammation	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pain	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Vascular Disorders	5 (14.3)	2 (18.2)	7 (15.2)
Hypertension	4 (11.4)	0	4 (8.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Flushing	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
Shock	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Infections and Infestations	5 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)
Sepsis	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Cellulitis	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Clostridial Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Infection	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Lung Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neutropenic Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pneumonia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Staphylococcal Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Toxic Shock Syndrome	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Urinary Tract Infection Enterococcal	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)
Skin Disorder	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Erythema	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pruritus	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Malignant Neoplasm Progression	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (5.7)	3 (27.3)	5 (10.9)
Dyspnoea	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Interstitial Lung Disease	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Lung Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Lung Infiltration	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Respiratory Arrest	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Respiratory Depression	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Respiratory Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Respiratory Failure	0	1 (9.1)	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Cardiac Disorders	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
Arrhythmia	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Cardiac Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Sinus Tachycardia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Ventricular Extrasystoles	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Decreased Appetite	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Hypoalbuminaemia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Eye Disorders	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Strabismus	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Hepatobiliary Disorders	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Liver Disorder	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	1 (9.1)	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Flank Pain	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Surgical and Medical Procedures	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Transfusion	0	1 (9.1)	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Patients with at Least One Event	31 (88.6)	11 (100.0)	42 (91.3)
Gastrointestinal Disorders	22 (62.9)	10 (90.9)	32 (69.6)
Stomatitis	13 (37.1)	9 (81.8)	22 (47.8)
Nausea	11 (31.4)	2 (18.2)	13 (28.3)
Vomiting	10 (28.6)	3 (27.3)	13 (28.3)
Diarrhoea	7 (20.0)	2 (18.2)	9 (19.6)
Abdominal Pain Upper	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Ascites	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Dysphagia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Gastrointestinal Haemorrhage	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Ileus Paralytic	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Proctalgia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Investigations	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)
Blood Creatinine Abnormal	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Haemoglobin Abnormal	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Thymidine Administered = No (N=35)	Thymidine Administered = Yes (N=11)	All Patients (N=46)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Neutrophil Count Abnormal	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Blood Bilirubin Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Calcium Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Glucose Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Magnesium Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Blood Potassium Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Citrobacter Test Positive	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Echocardiogram Abnormal	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Ejection Fraction Decreased	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Simplex Virus Test Positive	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Renal and Urinary Disorders	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)
Renal Disorder	7 (20.0)	5 (45.5)	12 (26.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (14.3)	4 (36.4)	9 (19.6)
Thrombocytopenia	0	2 (18.2)	2 (4.3)
Anaemia	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Blood Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Bone Marrow Failure	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Coagulopathy	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Febrile Neutropenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neutropenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pancytopenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Platelet Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Nervous System Disorders	6 (17.1)	2 (18.2)	8 (17.4)
Nervous System Disorder	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Lethargy	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Basilar Artery Thrombosis	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Cerebral Infarction	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Dysarthria	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Hemiplegia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Motor Dysfunction	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Somnolence	0	1 (9.1)	1 (2.2)
General Disorders and Administration Site Conditions	5 (14.3)	2 (18.2)	7 (15.2)
Feeling Hot	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Pyrexia	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Asthenia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Fatigue	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Gait Disturbance	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Mucosal Inflammation	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pain	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Vascular Disorders	5 (14.3)	2 (18.2)	7 (15.2)
Hypertension	4 (11.4)	0	4 (8.7)
Flushing	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
Shock	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Infections and Infestations	5 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)
Sepsis	2 (5.7)	0	2 (4.3)
Cellulitis	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Clostridial Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Infection	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Lung Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neutropenic Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Thymidine Administered = No (N=35) n (%)	Thymidine Administered = Yes (N=11) n (%)	All Patients (N=46) n (%)
Pneumonia	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Staphylococcal Infection	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Toxic Shock Syndrome	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Urinary Tract Infection Enterococcal	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)
Skin Disorder	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)
Erythema	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Pruritus	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Malignant Neoplasm Progression	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (5.7)	3 (27.3)	5 (10.9)
Dyspnoea	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Interstitial Lung Disease	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Lung Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Lung Infiltration	1 (2.9)	0	1 (2.2)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Thymidine Administered = No (N=35)	Thymidine Administered = Yes (N=11)	All Patients (N=46)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory Arrest	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Respiratory Depression	0	1 (9.1)	1 (2.2)
Respiratory Disorder	1 (2.9)	0	1 (2.2)
Respiratory Failure	0	1 (9.1)	1 (2.2)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)																
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		≥ 3		≥ 3 or Unknown	
Patients with at Least One Event	3	(8.6)	7	(20.0)	8	(22.9)	8	(22.9)	4	(11.4)	1	(2.9)	20	(57.1)	23	(65.7)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	3	(8.6)	5	(14.3)	9	(25.7)	7	(20.0)	1	(2.9)	3	(8.6)	17	(48.6)	21	(60.0)
Gastrointestinal Disorders	6	(17.1)	4	(11.4)	6	(17.1)	4	(11.4)	0		2	(5.7)	10	(28.6)	12	(34.3)
Stomatitis	4	(11.4)	2	(5.7)	3	(8.6)	4	(11.4)	0		0		7	(20.0)	7	(20.0)
Nausea	1	(2.9)	6	(17.1)	3	(8.6)	0		0		1	(2.9)	3	(8.6)	4	(11.4)
Vomiting	1	(2.9)	6	(17.1)	3	(8.6)	0		0		0		3	(8.6)	3	(8.6)
Diarrhoea	3	(8.6)	1	(2.9)	2	(5.7)	0		0		1	(2.9)	2	(5.7)	3	(8.6)
Abdominal Pain Upper	0		0		0		0		0		1	(2.9)	0		1	(2.9)
Ascites	0		0		0		0		0		1	(2.9)	0		1	(2.9)
Dysphagia	0		0		0		1	(2.9)	0		0		1	(2.9)	1	(2.9)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)															
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)										≥ 3 or Unknown				
	1	2	3	4	5	Unknown ^a		≥ 3	Unknown						
Proctalgia	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)					
Investigations	0	2	(5.7)	2	(5.7)	2	(5.7)	0	1	(2.9)	4	(11.4)	5	(14.3)	
Blood Creatinine Abnormal	0	2	(5.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutrophil Count Abnormal	0	0	0	0	2	(5.7)	0	0	0	2	(5.7)	2	(5.7)	2	(5.7)
Blood Magnesium Decreased	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)
Blood Potassium Decreased	0	0	0	1	(2.9)	0	0	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dermatologic Examination Abnormal	0	0	0	1	(2.9)	0	0	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
Ejection Fraction Decreased	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)
Haemoglobin Abnormal	0	0	0	1	(2.9)	0	0	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
Simplex Virus Test Positive	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)
Renal and Urinary Disorders	0	3	(8.6)	3	(8.6)	1	(2.9)	0	0	4	(11.4)	4	(11.4)	4	(11.4)
Renal Disorder	0	3	(8.6)	3	(8.6)	1	(2.9)	0	0	4	(11.4)	4	(11.4)	4	(11.4)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)													
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)												
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown					
Nervous System Disorders	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)					
Nervous System Disorder	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	0	3 (8.6)	3 (8.6)					
Lethargy	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)					
Basilar Artery Thrombosis	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Cerebral Infarction	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Dysarthria	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Hemiplegia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	3 (8.6)	0	0	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)					
Blood Disorder	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)					
Febrile Neutropenia	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)					
Neutropenia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Platelet Disorder	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
General Disorders and Administration Site Conditions	0	1 (2.9)	0	0	0	4 (11.4)	0	4 (11.4)				
Pyrexia	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Asthenia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Fatigue	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Feeling Hot	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Gait Disturbance	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Mucosal Inflammation	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Infections and Infestations	0	0	2 (5.7)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)				
Sepsis	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)				
Cellulitis	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)												
		Grade, n (%)										
System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown			
	Clostridial Infection	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	1	(2.9)
	Lung Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
	Neutropenic Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
	Pneumonia	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
	Staphylococcal Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)
	Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	1	(2.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		0	2 (5.7)	1 (2.9)	0	0	2 (5.7)	1 (2.9)	3	(8.6)		
	Skin Disorder	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2	(5.7)		
	Erythema	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)		
	Pruritus	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0			
Vascular Disorders		0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.7)	2 (5.7)	4	(11.4)		
	Hypertension	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	3	(8.6)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)										≥ 3 or Unknown	
	1	2	3	4	5	Unknown ^a		≥ 3	Unknown			
Flushing	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	1	(2.9)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	3	(8.6)	1	(2.9)	3	(8.6)	4	(11.4)
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	3	(8.6)	1	(2.9)	3	(8.6)	4	(11.4)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	1	(2.9)	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	0
Decreased Appetite	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	0
Hypoalbuminaemia	0	1	(2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	1	(2.9)	2	(5.7)
Dyspnoea	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	0
Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	0	1	(2.9)	0	1	(2.9)	0
Lung Disorder	0	0	0	1	(2.9)	0	0	0	1	(2.9)	1	(2.9)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)											
System Organ Class	Preferred Term	Grade, n (%)									
		1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
	Lung Infiltration	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	
	Respiratory Disorder	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	
Cardiac Disorders		0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1	(2.9)	
	Cardiac Disorder	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0		
	Sinus Tachycardia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	
	Ventricular Extrasystoles	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	
Eye Disorders		0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	
	Strabismus	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1	(2.9)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)																
System Organ Class	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown^a		≥ 3 or Unknown			
Preferred Term																
Patients with at Least One Event	1	(9.1)	1	(9.1)	2	(18.2)	4	(36.4)	3	(27.3)	0		9	(81.8)	10	(90.9)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	1	(9.1)	3	(27.3)	2	(18.2)	3	(27.3)	2	(18.2)	0		7	(63.6)	9	(81.8)
Gastrointestinal Disorders	1	(9.1)	5	(45.5)	0		4	(36.4)	0		0		4	(36.4)	4	(36.4)
Stomatitis	2	(18.2)	3	(27.3)	0		4	(36.4)	0		0		4	(36.4)	4	(36.4)
Vomiting	1	(9.1)	2	(18.2)	0		0		0		0		0		0	
Diarrhoea	0		2	(18.2)	0		0		0		0		0		0	
Nausea	1	(9.1)	1	(9.1)	0		0		0		0		0		0	
Gastrointestinal Haemorrhage	0		0		0		1	(9.1)	0		0		1	(9.1)	1	(9.1)
Ileus Paralytic	0		0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(9.1)
Stomatitis Haemorrhagic	0		0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(9.1)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)													
		Grade, n (%)											
System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Investigations		0	0	3 (27.3)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	4 (36.4)	5 (45.5)				
	Blood Bilirubin Abnormal	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
	Blood Calcium Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
	Blood Glucose Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
	Citrobacter Test Positive	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)				
	Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
	Haemoglobin Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Renal and Urinary Disorders		0	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	0	4 (36.4)	4 (36.4)				
	Renal Disorder	0	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	0	4 (36.4)	4 (36.4)				
Blood and Lymphatic System Disorders		0	0	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	4 (36.4)	4 (36.4)				
	Thrombocytopenia	0	0	2 (18.2)	0	0	0	2 (18.2)	2 (18.2)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
		Grade, n (%)										
System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or	Unknown		
	Anaemia	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bone Marrow Failure	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
	Coagulopathy	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		0	0	0	0	0	3 (27.3)	0	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	(27.3)
	Respiratory Arrest	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
	Respiratory Depression	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
	Respiratory Failure	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
General Disorders and Administration Site Conditions		0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (18.2)	(18.2)
	Feeling Hot	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)
	Pain	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	(9.1)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
System Organ Class	Grade, n (%)											
	Preferred Term											
	1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or		Unknown		
Nervous System Disorders	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	2 (18.2)	2	(18.2)		(18.2)	
Motor Dysfunction	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Nervous System Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Somnolence	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0			0	
Vascular Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2	(18.2)		(18.2)	
Flushing	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)		(9.1)	
Shock	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Cardiac Disorders	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Arrhythmia	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Hepatobiliary Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	
Liver Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)		(9.1)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
System Organ Class	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Preferred Term												
Infections and Infestations	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)	
Infection	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)	
Toxic Shock Syndrome	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)	
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
Flank Pain	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)
Skin Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	1	(9.1)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)											
System Organ Class	Grade, n (%)										
	1	2	3	4	5	Unknown^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown			
Preferred Term											
Surgical and Medical Procedures	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	
Transfusion	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		≥ 3 or Unknown			
Overall (N=46)																
Patients with at Least One Event	4	(8.7)	8	(17.4)	10	(21.7)	12	(26.1)	7	(15.2)	1	(2.2)	29	(63.0)	33	(71.7)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	4	(8.7)	8	(17.4)	11	(23.9)	10	(21.7)	3	(6.5)	3	(6.5)	24	(52.2)	30	(65.2)
Gastrointestinal Disorders	7	(15.2)	9	(19.6)	6	(13.0)	8	(17.4)	0		2	(4.3)	14	(30.4)	16	(34.8)
Stomatitis	6	(13.0)	5	(10.9)	3	(6.5)	8	(17.4)	0		0		11	(23.9)	11	(23.9)
Nausea	2	(4.3)	7	(15.2)	3	(6.5)	0		0		1	(2.2)	3	(6.5)	4	(8.7)
Vomiting	2	(4.3)	8	(17.4)	3	(6.5)	0		0		0		3	(6.5)	3	(6.5)
Diarrhoea	3	(6.5)	3	(6.5)	2	(4.3)	0		0		1	(2.2)	2	(4.3)	3	(6.5)
Abdominal Pain Upper	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Ascites	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Dysphagia	0		0		0		1	(2.2)	0		0		1	(2.2)	1	(2.2)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Overall (N=46)												
Gastrointestinal Haemorrhage	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Ileus Paralytic	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Proctalgia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Stomatitis Haemorrhagic	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Investigations	0	2 (4.3)	5 (10.9)	3 (6.5)	0	2 (4.3)	8 (17.4)	10 (21.7)				
Blood Creatinine Abnormal	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0				
Haemoglobin Abnormal	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)				
Neutrophil Count Abnormal	0	0	0	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)				
Blood Bilirubin Abnormal	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Blood Calcium Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Blood Glucose Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Blood Magnesium Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Blood Potassium Decreased	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Overall (N=46)													
System Organ Class	Preferred Term	Grade, n (%)											
		1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
	Citrobacter Test Positive	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)	
	Dermatologic Examination Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(2.2)
	Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(2.2)
	Ejection Fraction Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)	
	Simplex Virus Test Positive	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)	
Renal and Urinary Disorders		0	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	0	0	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	
	Renal Disorder	0	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	0	0	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	8 (17.4)	
Blood and Lymphatic System Disorders		0	0	6 (13.0)	1 (2.2)	0	2 (4.3)	7 (15.2)	9 (19.6)	9 (19.6)	9 (19.6)	9 (19.6)	
	Thrombocytopenia	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	
	Anaemia	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Blood Disorder	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	
	Bone Marrow Failure	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)												
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown					
Overall (N=46)													
Coagulopathy	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Febrile Neutropenia	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Neutropenia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Platelet Disorder	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Nervous System Disorders	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (6.5)	0	2 (4.3)	5 (10.9)	7 (15.2)					
Nervous System Disorder	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.5)	0	0	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)
Lethargy	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)
Basilar Artery Thrombosis	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Cerebral Infarction	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Dysarthria	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Hemiplegia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
Motor Dysfunction	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)									
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
Overall (N=46)										
Somnolence	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	
General Disorders and Administration Site Conditions	0	1 (2.2)	0	0	0	6 (13.0)	0	6 (13.0)		
Feeling Hot	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)		
Pyrexia	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Asthenia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Fatigue	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Gait Disturbance	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Mucosal Inflammation	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Pain	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)		
Vascular Disorders	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	0	3 (6.5)	3 (6.5)	6 (13.0)		
Hypertension	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (6.5)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Overall (N=46)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Flushing	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)				
Shock	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Infections and Infestations	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (8.7)	6 (13.0)				
Sepsis	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)				
Cellulitis	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Clostridial Infection	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				
Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Lung Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Neutropenic Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Pneumonia	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Staphylococcal Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Toxic Shock Syndrome	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)				
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)													
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown						
Overall (N=46)														
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (8.7)						
Skin Disorder	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (6.5)						
Erythema	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Pruritus	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0						
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (10.9)						
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (10.9)						
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	0	1 (2.2)	0	4 (8.7)	1 (2.2)	5 (10.9)						
Dyspnoea	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Lung Disorder	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Overall (N=46)												
Lung Infiltration	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Respiratory Arrest	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Respiratory Depression	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Respiratory Disorder	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Respiratory Failure	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Cardiac Disorders	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2	(4.3)	0	2	(4.3)
Arrhythmia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1	(2.2)	1	1	(2.2)
Cardiac Disorder	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinus Tachycardia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Ventricular Extrasystoles	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)
Decreased Appetite	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	0	1	(2.2)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)										
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown			
Overall (N=46)											
Hypoalbuminaemia	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye Disorders	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)
Strabismus	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)
Hepatobiliary Disorders	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	(2.2)
Liver Disorder	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	(2.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)
Flank Pain	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	(2.2)	1	(2.2)
Surgical and Medical Procedures	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	(2.2)
Transfusion	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	(2.2)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)																
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		\geq 3 or Unknown			
Patients with at Least One Event	3	(8.6)	7	(20.0)	8	(22.9)	8	(22.9)	4	(11.4)	1	(2.9)	20	(57.1)	23	(65.7)
Gastrointestinal Disorders	6	(17.1)	4	(11.4)	6	(17.1)	4	(11.4)	0		2	(5.7)	10	(28.6)	12	(34.3)
Stomatitis	4	(11.4)	2	(5.7)	3	(8.6)	4	(11.4)	0		0		7	(20.0)	7	(20.0)
Nausea	1	(2.9)	6	(17.1)	3	(8.6)	0		0		1	(2.9)	3	(8.6)	4	(11.4)
Vomiting	1	(2.9)	6	(17.1)	3	(8.6)	0		0		0		3	(8.6)	3	(8.6)
Diarrhoea	3	(8.6)	1	(2.9)	2	(5.7)	0		0		1	(2.9)	2	(5.7)	3	(8.6)
Abdominal Pain Upper	0		0		0		0		0		1	(2.9)	0		1	(2.9)
Ascites	0		0		0		0		0		1	(2.9)	0		1	(2.9)
Dysphagia	0		0		0		1	(2.9)	0		0		1	(2.9)	1	(2.9)
Proctalgia	0		0		0		0		0		1	(2.9)	0		1	(2.9)
Investigations	0		2	(5.7)	2	(5.7)	2	(5.7)	0		1	(2.9)	4	(11.4)	5	(14.3)
Blood Creatinine Abnormal	0		2	(5.7)	0		0		0		0		0		0	
Neutrophil Count Abnormal	0		0		0		2	(5.7)	0		0		2	(5.7)	2	(5.7)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Blood Magnesium Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Blood Potassium Decreased	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Dermatologic Examination Abnormal	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Ejection Fraction Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Haemoglobin Abnormal	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Simplex Virus Test Positive	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Renal and Urinary Disorders	0	3 (8.6)	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	4 (11.4)	4 (11.4)				
Renal Disorder	0	3 (8.6)	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	4 (11.4)	4 (11.4)				
Nervous System Disorders	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)				
Nervous System Disorder	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	0	3 (8.6)	3 (8.6)				
Lethargy	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)				
Basilar Artery Thrombosis	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Cerebral Infarction	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Dysarthria	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)										\geq 3 or Unknown	
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	Unknown				
Hemiplegia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	3 (8.6)	0	0	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)				
Blood Disorder	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Febrile Neutropenia	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Neutropenia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Platelet Disorder	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Infections and Infestations	0	0	2 (5.7)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3)				
Sepsis	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)				
Cellulitis	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Clostridial Infection	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)				
Lung Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Neutropenic Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				
Pneumonia	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = No (N=35)													
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)												
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown					
Staphylococcal Infection	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)					
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Vascular Disorders	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.7)	2 (5.7)	4 (11.4)					
Hypertension	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.6)					
Flushing	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)					
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	3 (8.6)	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (11.4)					
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	3 (8.6)	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (11.4)					

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)																	
System Organ Class Preferred Term		Grade, n (%)															
		1		2		3		4		5		Unknown ^a		\geq 3 or Unknown			
Patients with at Least One Event		1	(9.1)	1	(9.1)	2	(18.2)	4	(36.4)	3	(27.3)	0		9	(81.8)	10	(90.9)
Gastrointestinal Disorders		1	(9.1)	5	(45.5)	0		4	(36.4)	0		0		4	(36.4)	4	(36.4)
Stomatitis		2	(18.2)	3	(27.3)	0		4	(36.4)	0		0		4	(36.4)	4	(36.4)
Vomiting		1	(9.1)	2	(18.2)	0		0		0		0		0		0	
Diarrhoea		0		2	(18.2)	0		0		0		0		0		0	
Nausea		1	(9.1)	1	(9.1)	0		0		0		0		0		0	
Gastrointestinal Haemorrhage		0		0		0		1	(9.1)	0		0		1	(9.1)	1	(9.1)
Ileus Paralytic		0		0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(9.1)
Stomatitis Haemorrhagic		0		0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(9.1)
Investigations		0		0		3	(27.3)	1	(9.1)	0		1	(9.1)	4	(36.4)	5	(45.5)
Blood Bilirubin Abnormal		0		0		0		1	(9.1)	0		0		1	(9.1)	1	(9.1)
Blood Calcium Abnormal		0		0		1	(9.1)	0		0		0		1	(9.1)	1	(9.1)
Blood Glucose Abnormal		0		0		1	(9.1)	0		0		0		1	(9.1)	1	(9.1)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
		Grade, n (%)										
System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	Unknown^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown			
	Citrobacter Test Positive	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1	(9.1)	1	(9.1)
	Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
	Haemoglobin Abnormal	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
Renal and Urinary Disorders		0	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	0	4	(36.4)	4	(36.4)	
	Renal Disorder	0	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	0	4	(36.4)	4	(36.4)	
Blood and Lymphatic System Disorders		0	0	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	4	(36.4)	4	(36.4)	
	Thrombocytopenia	0	0	2 (18.2)	0	0	0	2	(18.2)	2	(18.2)	
	Anaemia	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Bone Marrow Failure	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
	Coagulopathy	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
Nervous System Disorders		0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	2	(18.2)	2	(18.2)	
	Motor Dysfunction	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	
	Nervous System Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1	(9.1)	1	(9.1)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Somnolence	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0				
Vascular Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)				
Flushing	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)				
Shock	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Cardiac Disorders	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Arrhythmia	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Hepatobiliary Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Liver Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Infections and Infestations	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Infection	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Toxic Shock Syndrome	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Thymidine = Yes (N=11)												
System Organ Class	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Skin Disorder	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Surgical and Medical Procedures	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				
Transfusion	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		\geq 3 or Unknown			
Overall (N=46)																
Patients with at Least One Event	4	(8.7)	8	(17.4)	10	(21.7)	12	(26.1)	7	(15.2)	1	(2.2)	29	(63.0)	33	(71.7)
Gastrointestinal Disorders	7	(15.2)	9	(19.6)	6	(13.0)	8	(17.4)	0		2	(4.3)	14	(30.4)	16	(34.8)
Stomatitis	6	(13.0)	5	(10.9)	3	(6.5)	8	(17.4)	0		0		11	(23.9)	11	(23.9)
Nausea	2	(4.3)	7	(15.2)	3	(6.5)	0		0		1	(2.2)	3	(6.5)	4	(8.7)
Vomiting	2	(4.3)	8	(17.4)	3	(6.5)	0		0		0		3	(6.5)	3	(6.5)
Diarrhoea	3	(6.5)	3	(6.5)	2	(4.3)	0		0		1	(2.2)	2	(4.3)	3	(6.5)
Abdominal Pain Upper	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Ascites	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Dysphagia	0		0		0		1	(2.2)	0		0		1	(2.2)	1	(2.2)
Gastrointestinal Haemorrhage	0		0		0		1	(2.2)	0		0		1	(2.2)	1	(2.2)
Ileus Paralytic	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Proctalgia	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
Stomatitis Haemorrhagic	0		0		0		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)													
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown						
Overall (N=46)														
Investigations	0	2 (4.3)	5 (10.9)	3 (6.5)	0	2 (4.3)	8 (17.4)	10 (21.7)						
Blood Creatinine Abnormal	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0						
Haemoglobin Abnormal	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)						
Neutrophil Count Abnormal	0	0	0	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)						
Blood Bilirubin Abnormal	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Blood Calcium Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Blood Glucose Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Blood Magnesium Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Blood Potassium Decreased	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Citrobacter Test Positive	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Dermatologic Examination Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)						
Ejection Fraction Decreased	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Simplex Virus Test Positive	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)						
Renal and Urinary Disorders	0	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	0	0	8 (17.4)	8 (17.4)						

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Overall (N=46)													
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)										\geq 3 or Unknown		
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	Unknown					
Renal Disorder	0	4 (8.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	0	0	8 (17.4)	8 (17.4)					
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	6 (13.0)	1 (2.2)	0	2 (4.3)	7 (15.2)	9 (19.6)					
Thrombocytopenia	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)					
Anaemia	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0					
Blood Disorder	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)					
Bone Marrow Failure	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)					
Coagulopathy	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)					
Febrile Neutropenia	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)					
Neutropenia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)					
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)					
Platelet Disorder	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)					
Nervous System Disorders	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (6.5)	0	2 (4.3)	5 (10.9)	7 (15.2)					
Nervous System Disorder	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.5)	0	0	4 (8.7)	4 (8.7)					
Lethargy	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.3)					

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Overall (N=46)															
		Grade, n (%)													
System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	Unknown ^a		\geq 3	\geq 3 or Unknown					
	Basilar Artery Thrombosis	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			
	Cerebral Infarction	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			
	Dysarthria	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			
	Hemiplegia	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			
	Motor Dysfunction	0	0	1	(2.2)	0	0		1	(2.2)	1	(2.2)			
	Somnolence	1	(2.2)	0	0	0	0		0		0				
Vascular Disorders		0	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)	0	3	(6.5)	3	(6.5)	6	(13.0)
	Hypertension	0	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(2.2)	0	1	(2.2)	2	(4.3)	3	(6.5)
	Flushing	0	0	0	0	0	2	(4.3)	0		2	(4.3)			
	Shock	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)	1	(2.2)			
Infections and Infestations		0	0	2	(4.3)	0	2	(4.3)	2	(4.3)	4	(8.7)	6	(13.0)	
	Sepsis	0	0	0	0	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)		
	Cellulitis	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			
	Clostridial Infection	0	0	0	0	0	1	(2.2)	0		1	(2.2)			

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N002

Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Sub-grouped by Thymidine Administration and Overall
Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

Overall (N=46)												
System Organ Class Preferred Term	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Lung Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Neutropenic Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Pneumonia	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Staphylococcal Infection	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Toxic Shock Syndrome	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)			
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)			
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (10.9)				
Malignant Neoplasm Progression	0	0	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (10.9)				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.4a.GR_N002
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=46) n (%)
Patients with at Least One Event	20 (43.5)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	15 (32.6)
Gastrointestinal Disorders	8 (17.4)
Stomatitis	8 (17.4)
Dysphagia	1 (2.2)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (2.2)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (2.2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	4 (8.7)
Malignant Neoplasm Progression	4 (8.7)
Renal and Urinary Disorders	4 (8.7)
Renal Disorder	4 (8.7)
Infections and Infestations	3 (6.5)
Sepsis	2 (4.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in this summary.

Table 14.8.4a.GR_N002
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=46) n (%)
Toxic Shock Syndrome	1 (2.2)
Investigations	3 (6.5)
Neutrophil Count Abnormal	2 (4.3)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (2.2)
Nervous System Disorders	3 (6.5)
Nervous System Disorder	3 (6.5)
Basilar Artery Thrombosis	1 (2.2)
Hemiplegia	1 (2.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	3 (6.5)
Lung Disorder	1 (2.2)
Respiratory Arrest	1 (2.2)
Respiratory Failure	1 (2.2)
Vascular Disorders	2 (4.3)
Hypertension	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in this summary.

Table 14.8.4a.GR_N002
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=46) n (%)
Shock	1 (2.2)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (2.2)
Bone Marrow Failure	1 (2.2)
Cardiac Disorders	1 (2.2)
Arrhythmia	1 (2.2)
Hepatobiliary Disorders	1 (2.2)
Liver Disorder	1 (2.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (2.2)
Skin Disorder	1 (2.2)
Surgical and Medical Procedures	1 (2.2)
Transfusion	1 (2.2)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in this summary.

Table 14.8.4ap.GR_N002
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=46) n (%)
Patients with at Least One Event	20 (43.5)
Gastrointestinal Disorders	8 (17.4)
Stomatitis	8 (17.4)
Dysphagia	1 (2.2)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (2.2)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (2.2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	4 (8.7)
Malignant Neoplasm Progression	4 (8.7)
Renal and Urinary Disorders	4 (8.7)
Renal Disorder	4 (8.7)
Infections and Infestations	3 (6.5)
Sepsis	2 (4.3)
Toxic Shock Syndrome	1 (2.2)
Investigations	3 (6.5)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in this summary.

Table 14.8.4ap.GR_N002
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=46) n (%)
Neutrophil Count Abnormal	2 (4.3)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (2.2)
Nervous System Disorders	3 (6.5)
Nervous System Disorder	3 (6.5)
Basilar Artery Thrombosis	1 (2.2)
Hemiplegia	1 (2.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	3 (6.5)
Lung Disorder	1 (2.2)
Respiratory Arrest	1 (2.2)
Respiratory Failure	1 (2.2)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in this summary.

Table 1.4.7.GR_N002
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

System Organ Class Preferred Term	Main Safety^a (N=55) n (%)	Target Population^a (N=46) n (%)
Patients with at Least One Event	7 (12.7)	7 (15.2)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (3.6)	2 (4.3)
Disease Progression	2 (3.6)	2 (4.3)
Infections and Infestations	2 (3.6)	2 (4.3)
Sepsis	1 (1.8)	1 (2.2)
Toxic Shock Syndrome	1 (1.8)	1 (2.2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	2 (3.6)	2 (4.3)
Malignant Neoplasm Progression	2 (3.6)	2 (4.3)
Cardiac Disorders	1 (1.8)	1 (2.2)
Arrhythmia	1 (1.8)	1 (2.2)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.8.7.1.GR_N002
Summary of Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=46)								
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)			Second or later dose of Glucarpidase # n (%)			Any dose of Glucarpidase # n (%)		
Patients with at Least One Event	7	5	(10.9)	0	0		7	5	(10.9)
Hypersensitivity Type I	5	3	(6.5)	0	0		5	3	(6.5)
Feeling Hot	2	2	(4.3)	0	0		2	2	(4.3)
Flushing	2	2	(4.3)	0	0		2	2	(4.3)
Dyspnoea	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	2	2	(4.3)	0	0		2	2	(4.3)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)
Interstitial Lung Disease	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 14.8.7.2.GR_N002
Summary of Maximum Grade of 3 and Above Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=46)								
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)			Second or later dose of Glucarpidase # n (%)			Any dose of Glucarpidase # n (%)		
Patients with at Least One Event	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)
Hypersensitivity Type I	0	0		0	0		0	0	
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(2.2)	0	0		1	1	(2.2)

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 14.8.7.2a.GR_N002
Summary of Maximum Grade of 2 and Below Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=46)					
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)		Second or later dose of Glucarpidase # n (%)		Any dose of Glucarpidase # n (%)	
Patients with at Least One Event	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0	0	0

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 14.8.7.2b.GR_N002
Summary of Serious Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=46)					
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)		Second or later dose of Glucarpidase # n (%)		Any dose of Glucarpidase # n (%)	
Patients with at Least One Event	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0	0	0

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.5.GR_N002
Summary of Deaths
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-002

	Main Safety (N=55) n (%)	Target Population (N=46) n (%)
All Deaths	7 (12.7)	7 (15.2)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	6 (10.9)	6 (13.0)
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	0	0
Unknown	1 (1.8)	1 (2.2)

Table 14.1.1.GR_N003
Summary of Patients by Country
All Registered Patients
Target Population (Narrow)

	All Registered Patients	
	n (%)	
Country		
Austria	1	(7.7)
Czech Republic	1	(7.7)
France	1	(7.7)
Germany	9	(69.2)
Spain	1	(7.7)
Total	13	(100.0)

Table 14.1.2.GR_N003
Patient Accountability
Target Population (Narrow)

	Number and Percentage of Patients n (%)
All Patients Registered	13 (100.0)
Delayed MTX Elimination^a	11 (84.6)
>10 µmol/L ≥ 36 hours	9 (69.2)
>5 µmol/L ≥ 42 hours	10 (76.9)
>3 µmol/L ≥ 48 hours	8 (61.5)
Renal Dysfunction^b	13 (100.0)
No Glucarpidase Dosing or Evidence of Glucarpidase Follow-up	13 (100.0)
Safety Population ^d	13 (100.0)
Confirmed Glucarpidase Dosing	12 (92.3)
Evidence of Follow-up Post-Glucarpidase	12 (92.3)
MTX Concentration Population ^e	7 (53.8)
Central MTX HPLC Population ^f	12 (92.3)
Local MTX Assay Population^g	12 (92.3)

^a Delayed MTX Elimination includes patients with supportive MTX concentration (>10 µmol/L at ≥ 36 hours, or >5 µmol/L ≥ 42 hours, or >3 µmol/L ≥ 48 hours).

^b Renal Dysfunction includes patients with serum creatinine >1.5x the ULN.

^c Safety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^d MTX concentration population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from either central HPLC or local assay.

^e Central MTX HPLC assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from central HPLC assay.

^f Local MTX assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from local assay.

^g Renal evaluable population includes all patients who have at least one post glucarpidase renal function evaluation.

Table 14.1.3.GR_N003
Patient Length of Follow-up in Days
Safety Population
Target Population (Narrow)

Safety Population	
(N=13)	
Patients with Evidence of Post-Glucarpidase Follow-up^a (in days)	
n	12
Mean (SD)	12.5 (5.79)
Median	12.0
Min, Max	5, 23

^a The length of follow-up is calculated as days between the first glucarpidase dose until the last available source of follow-up (ie, last of all available laboratory collection dates, onset or end dates of any AE, MTX concentration collection date and/or converted date by adding nominal collection hours to the glucarpidase dose datetime, start or end date of any concomitant medication, and death date).

Note: For patients who did not have glucarpidase dose dates recorded but who have evidence of post-glucarpidase follow-up, the length of follow-up is considered to be 1 day.

Table 14.2.1.1.GR_N003
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Age (years)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	13.4 (5.86)	22.1 (21.94)	22.1 (21.94)	23.6 (21.72)
Median	12.0	13.5	13.5	15.0
Min, Max	5, 24	5, 68	5, 68	5, 68
Age Group (years), n (%)				
<12	3 (42.9)	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (30.8)
≥ 12 to <18	3 (42.9)	5 (41.7)	5 (41.7)	5 (38.5)
≥ 18 to <65	1 (14.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (15.4)
≥ 65	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)
Height (cm)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	157.00 (27.06)	156.40 (22.92)	156.40 (22.92)	154.26 (23.26)
Median	156.00	158.41	158.41	156.00
Min, Max	105.0, 185.0	105.0, 185.0	105.0, 185.0	105.0, 185.0
Weight (kg)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	50.51 (24.89)	53.31 (24.87)	53.31 (24.87)	55.28 (24.85)
Median	41.39	50.19	50.19	59.00
Min, Max	25.0, 99.0	25.0, 99.0	25.0, 99.0	25.0, 99.0

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.1.GR_N003
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
BSA^a (m²)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	1.44 (0.44)	1.47 (0.42)	1.47 (0.42)	1.48 (0.41)
Median	1.30	1.49	1.49	1.68
Min, Max	0.82, 2.15	0.82, 2.15	0.82, 2.15	0.82, 2.15
Tumor Type, n (%)				
Acute Lymphoblastic Leukemia	4 (57.1)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (46.2)
Non-Hodgkin's Lymphoma	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)
PCNSL ^b	0	0	0	0
Osteogenic Sarcoma	2 (28.6)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)
Other	1 (14.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (23.1)
Unknown	0	0	0	0

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.2.GR_N003
Methotrexate Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
MTX Intravenous Dose (g/m²)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	6.43 (4.08)	5.50 (3.29)	5.50 (3.29)	5.69 (3.22)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	1.00, 12.00	1.00, 12.00	1.00, 12.00	1.00, 12.00
Duration of MTX Intravenous Dose (hour)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	20.0 (11.78)	18.5 (10.89)	18.5 (10.89)	17.4 (11.18)
Median	24.0	24.0	24.0	24.0
Min, Max	4, 36	4, 36	4, 36	4, 36
MTX Administered Intrathecally, n (%)				
Yes	3 (42.9)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (46.2)
MTX Intrathecal Dose (mg)				
n	3	6	6	6
Mean (SD)	12.0 (0.00)	12.0 (0.00)	12.0 (0.00)	12.0 (0.00)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0
Min, Max	12, 12	12, 12	12, 12	12, 12

Table 14.2.1.2.GR_N003
Methotrexate Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Interval Between MTX Intravenous and Intrathecal Doses (hour)				
n	2	5	5	5
Mean (SD)	1.00 (0.00)	0.70 (0.45)	0.70 (0.45)	0.70 (0.45)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, Max	1.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0

Table 14.2.1.3.GR_N003
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	410.13 (569.51)	278.70 (452.23)	278.70 (452.23)	285.34 (433.64)
Median	109.40	103.30	103.30	109.40
Min, Max	27.10, 1320.00	22.00, 1320.00	22.00, 1320.00	22.00, 1320.00
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)				
n	5	5	5	5
Mean (SD)	65.89 (139.39)	65.89 (139.39)	65.89 (139.39)	65.89 (139.39)
Median	3.95	3.95	3.95	3.95
Min, Max	1.30, 315.21	1.30, 315.21	1.30, 315.21	1.30, 315.21
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	40.24 (78.47)	25.50 (60.81)	25.50 (60.81)	40.39 (79.18)
Median	4.58	4.71	4.71	4.84
Min, Max	0.93, 216.11	0.74, 216.11	0.74, 216.11	0.74, 219.00
Pre-MTX sCr (mg/dL)				
n	6	11	11	11
Mean (SD)	0.96 (0.48)	0.85 (0.38)	0.85 (0.38)	0.85 (0.38)
Median	0.74	0.74	0.74	0.74
Min, Max	0.50, 1.77	0.50, 1.77	0.50, 1.77	0.50, 1.77

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.2.1.3.GR_N003
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	1.68 (0.70)	2.08 (1.38)	2.08 (1.38)	2.25 (1.45)
Median	1.60	1.75	1.75	1.90
Min, Max	0.78, 2.75	0.78, 5.80	0.78, 5.80	0.78, 5.80
Pre-MTX Reported Creatinine Clearance^a (mL/min/1.73 m²)				
n	2	4	4	4
Mean (SD)	145.90 (21.07)	126.45 (26.36)	126.45 (26.36)	126.45 (26.36)
Median	145.90	123.00	123.00	123.00
Min, Max	131.0, 160.8	99.0, 160.8	99.0, 160.8	99.0, 160.8
Baseline (Pre-Glucarpidase) Reported Creatinine Clearance^a (mL/min/1.73 m²)				
n	0	1	1	1
Mean (SD)		62.00 (-)	62.00 (-)	62.00 (-)
Median		62.00	62.00	62.00
Min, Max		62.0, 62.0	62.0, 62.0	62.0, 62.0
Pre-MTX Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	6	11	11	11
Mean (SD)	109.53 (38.07)	117.97 (42.67)	117.97 (42.67)	117.97 (42.67)
Median	112.60	114.04	114.04	114.04
Min, Max	57.41, 169.40	57.41, 206.76	57.41, 206.76	57.41, 206.76

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.2.1.3.GR_N003
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	62.88 (19.70)	56.80 (24.22)	56.80 (24.22)	54.40 (24.75)
Median	64.24	63.66	63.66	63.09
Min, Max	29.40, 84.70	14.48, 84.70	14.48, 84.70	14.48, 84.70

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.4.1.GR_N003
Summary of Rescue Regimen by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7) n (%)	Local MTX Assay (N=12) n (%)	Renal Evaluable (N=12) n (%)	Safety (N=13) n (%)
Any Rescue Regimen	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)
Hemodialysis	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)

Table 14.5.1.GR_N003
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
First Glucarpidase Dose (U/kg)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	49.85 (1.00)	49.91 (0.84)	49.91 (0.84)	49.96 (0.83)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	48.32, 50.85	48.32, 50.89	48.32, 50.89	48.32, 50.89
First Glucarpidase Dose (U)				
n	7	12	12	13
Mean (SD)	2528.6 (1275.36)	2670.8 (1269.12)	2670.8 (1269.12)	2773.1 (1269.78)
Median	2000.0	2500.0	2500.0	3000.0
Min, Max	1250, 5000	1250, 5000	1250, 5000	1250, 5000
Number of Glucarpidase Doses, n (%)				
n	7	12	12	13
1	7 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
>3	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Table 14.5.1.GR_N003
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=7)	Local MTX Assay (N=12)	Renal Evaluable (N=12)	Safety (N=13)
Time Interval between Intravenous MTX and the First Glucarpidase Dose (days^a)				
n	7	12	12	13
1	0	0	0	0
2	2 (28.6)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)
3	4 (57.1)	7 (58.3)	7 (58.3)	7 (53.8)
4	1 (14.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (15.4)
5	0	0	0	0
6	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)
7	0	0	0	0
>7	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)
Missing	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Table 14.6.1.GR_N003
Clinically Important Reduction (CIR)
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC ^a (N=7)	Sensitivity Analysis on Central MTX HPLC ^b (N=5)	Local MTX Assay ^c (N=12)			
			Post 0 hour	Post 2 hour	Post 12 hour	Post 24 hour
Patients Who Achieved CIR						
n (%)	4 (57.1)	3 (60.0)	6 (50.0)	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)
95% Confidence Interval ^d	(25.0, 84.2)	(23.0, 88.3)	(25.4, 74.6)	(39.1, 86.2)	(55.1, 95.3)	(55.1, 95.3)
Time to First Post-glucarpidase MTX Concentration ≤ 1 µmol/L (hour^e)			Any Local Assay			
n	6	4	12			
Mean (SD)	1.90 (3.97)	2.67 (4.89)	26.10 (40.59)			
Median	0.25	0.25	5.92			
Min, Max	0.2, 10.0	0.2, 10.0	0.3, 133.5			

^a Clinically important reduction (CIR) for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX plasma concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L.

^b Sensitivity analysis on CIR for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX plasma concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L, given the baseline (last pre-glucarpidase) MTX concentration is >1 µmol/L.

^c CIR for local assay is defined as all local MTX plasma concentrations after X hour(s) post glucarpidase are ≤1 µmol/L (Xs are 0, 2, 12, 24).

^d Confidence interval by Newcombe and Altman method

^e Time to first post glucarpidase MTX concentration ≤1 µmol/L is calculated from the first glucarpidase administration time to the first post-glucarpidase MTX concentration that is ≤1 µmol/L with all subsequent MTX concentrations ≤1 µmol/L (separately for central HPLC assay and local assay).

Note: A MTX concentration with '<' is counted as ≤1 µmol/L.

Table 1.4.2.1.GR_N003
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=11)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57, 7.31	1.30, 315.21								
15 min	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57, 7.31	1.30, 315.21	1.5 (3.57)	0.27	0.07, 0.62	0.04, 10.99	-94.6 (4.60)	-96.62	-97.42, -91.57	-98.73, -85.91
30 min	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57, 7.31	1.30, 315.21	0.7 (1.46)	0.14	0.05, 0.33	0.02, 4.51	-96.3 (3.66)	-98.21	-98.57, -94.14	-99.73, -88.20
60 min	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57, 7.31	1.30, 315.21	0.7 (1.56)	0.13	0.06, 0.31	0.04, 4.84	-96.0 (4.28)	-98.29	-98.73, -96.30	-99.10, -87.50
120 min	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57, 7.31	1.30, 315.21	0.6 (1.24)	0.11	0.06, 0.25	0.05, 3.85	-95.9 (4.25)	-98.63	-98.78, -93.93	-99.25, -87.72
4 h	1	6.6 (-)	6.57	6.57, 6.57	6.57, 6.57	1.0 (-)	1.01	1.01, 1.01	1.01, 1.01	-84.6 (-)	-84.65	-84.65, -84.65	-84.65, -84.65

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N003
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=11)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	1	6.6 (-)	6.57	6.57,	6.57,	0.7	0.72	0.72,	0.72,	-89.1	-89.10	-89.10,	-89.10,	
				6.57	6.57	(-)		0.72	0.72	(-)		-89.10	-89.10	
First Concentration ^c	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57,	1.30,	1.5 (3.57)	0.27	0.07,	0.04,	-94.6 (4.60)	-96.62	-97.42,	-98.73,	
				7.31	315.21			0.62	10.99			-91.57	-85.91	
Peak Concentration ^c	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57,	1.30,	1.5 (3.56)	0.27	0.08,	0.05,	-93.7 (4.78)	-94.14	-96.83,	-98.73,	
				7.31	315.21			0.62	10.99			-91.57	-84.24	
Nadir Concentration ^c	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57,	1.30,	0.6 (1.25)	0.09	0.05,	0.02,	-96.9 (3.37)	-98.63	-98.78,	-99.73,	
				7.31	315.21			0.25	3.85			-96.77	-89.10	
Last Concentration ^c	9	40.4 (103.19)	4.60	3.57,	1.30,	0.6 (1.24)	0.11	0.06,	0.05,	-96.1 (3.93)	-98.63	-98.78,	-99.25,	
				7.31	315.21			0.25	3.85			-93.93	-89.10	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N003
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=7)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41, 6.57	1.30, 315.21								
15 min	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41, 6.57	1.30, 315.21	2.5 (4.78)	0.27	0.05, 0.93	0.04, 10.99	-93.3 (5.57)	-96.51	-96.62, -88.97	-98.73, -85.91
30 min	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41, 6.57	1.30, 315.21	1.1 (1.93)	0.14	0.05, 0.78	0.04, 4.51	-95.3 (4.38)	-96.77	-98.57, -94.07	-98.73, -88.20
60 min	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41, 6.57	1.30, 315.21	1.2 (2.06)	0.24	0.05, 0.82	0.04, 4.84	-94.2 (5.20)	-96.62	-98.46, -89.88	-98.73, -87.50
120 min	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41, 6.57	1.30, 315.21	1.0 (1.62)	0.23	0.08, 0.81	0.05, 3.85	-93.9 (4.92)	-93.93	-98.73, -90.50	-98.78, -87.72
4 h	1	6.6 (-)	6.57	6.57, 6.57	6.57, 6.57	1.0 (-)	1.01	1.01, 1.01	1.01, 1.01	-84.6 (-)	-84.65	-84.65, -84.65	-84.65, -84.65

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N003
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=7)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	1	6.6 (-)	6.57	6.57,	6.57,	0.7	0.72	0.72,	0.72,	-89.1	-89.10	-89.10,	-89.10,	
				6.57	6.57	(-)		0.72	0.72	(-)		-89.10	-89.10	
First Concentration ^c	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41,	1.30,	2.5 (4.78)	0.27	0.05,	0.04,	-93.3 (5.57)	-96.51	-96.62,	-98.73, -88.97	-85.91
Peak Concentration ^c	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41,	1.30,	2.5 (4.77)	0.27	0.08,	0.05,	-92.5 (5.87)	-93.93	-96.51,	-98.73, -88.97	-84.24
Nadir Concentration ^c	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41,	1.30,	1.0 (1.64)	0.14	0.05,	0.04,	-95.5 (4.06)	-96.77	-98.73,	-98.78, -94.07	-89.10
Last Concentration ^c	5	65.9 (139.39)	3.95	2.41,	1.30,	1.0 (1.63)	0.23	0.08,	0.05,	-94.2 (4.51)	-93.93	-98.73,	-98.78, -90.50	-89.10

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 14.6.3.2.GR_N003
Summary of MTX Concentration Rebound
Target Population (Narrow)

	Local MTX Assay (N=12)
Patients who had Rebound^a, n (%)	1 (8.3)
Percent Increase of MTX Concentration from the Lowest Value^b(%)	
≤50%	0
>50% - ≤100%	0
>100% - ≤150%	0
>150% - ≤200%	1 (8.3)
>200% - ≤300%	0
>300%	0
Mean (SD)	166.00 (-)
Median	166.00
Min, Max	166.0, 166.0
Time to Rebound (hours)^c	
Mean (SD)	43.58 (-)
Median	43.58
Min, Max	43.6, 43.6

^a Rebound is defined as: Following a decrease of MTX concentration post-glucarpidase, the rebound MTX concentration is at least 2 times the nadir MTX concentration and >1 µmol/L greater than the nadir.

^b Percent increase is the maximum increase of MTX concentration from the lowest MTX concentration post glucarpidase.

^c Time to rebound is the time from the first dose of glucarpidase to the first time that MTX concentration met the rebound criteria.

Table 14.6.4.1.GR_N003
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=12)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age < 12 years										
Pre-MTX IV ^c	4	0.61 (0.13)	0.60	(0.5, 0.7)						
Baseline ^d	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)						
1 st Post Glucarpidase	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)	1.32 (0.91)	0.95	(0.7, 2.7)	-0.04 (0.05)	-0.04	(-0.1, 0.0)
Day 2	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)	1.21 (0.84)	0.85	(0.7, 2.5)	-0.15 (0.13)	-0.15	(-0.3, 0.0)
Day 3	3	0.89 (0.11)	0.90	(0.8, 1.0)	0.68 (0.13)	0.70	(0.6, 0.8)	-0.21 (0.02)	-0.20	(-0.2, -0.2)
Day 4	2	1.88 (1.24)	1.88	(1.0, 2.8)	1.24 (0.62)	1.24	(0.8, 1.7)	-0.64 (0.62)	-0.64	(-1.1, -0.2)
Day 5	3	1.51 (1.08)	1.00	(0.8, 2.8)	0.78 (0.65)	0.80	(0.1, 1.4)	-0.73 (0.57)	-0.66	(-1.3, -0.2)
Day 6	3	1.51 (1.08)	1.00	(0.8, 2.8)	0.72 (0.41)	0.70	(0.3, 1.1)	-0.79 (0.72)	-0.45	(-1.6, -0.3)
Day 7	2	1.77 (1.39)	1.77	(0.8, 2.8)	0.53 (0.57)	0.53	(0.1, 0.9)	-1.24 (0.82)	-1.24	(-1.8, -0.7)
Day 8	3	1.51 (1.08)	1.00	(0.8, 2.8)	0.62 (0.35)	0.80	(0.2, 0.9)	-0.89 (0.90)	-0.56	(-1.9, -0.2)
Day 10	1	0.78 (-)	0.78	(0.8, 0.8)	0.17 (-)	0.17	(0.2, 0.2)	-0.61 (-)	-0.61	(-0.6, -0.6)
Day 11	2	1.77 (1.39)	1.77	(0.8, 2.8)	0.63 (0.65)	0.63	(0.2, 1.1)	-1.14 (0.74)	-1.14	(-1.7, -0.6)
Day 15	1	0.78 (-)	0.78	(0.8, 0.8)	0.19 (-)	0.19	(0.2, 0.2)	-0.59 (-)	-0.59	(-0.6, -0.6)
Day 22	2	1.77 (1.39)	1.77	(0.8, 2.8)	0.53 (0.31)	0.53	(0.3, 0.8)	-1.24 (1.08)	-1.24	(-2.0, -0.5)
Highest Value ^e	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)	1.33 (0.95)	0.95	(0.7, 2.7)	-0.03 (0.04)	-0.01	(-0.1, 0.0)
Lowest Value ^e	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)	0.57 (0.30)	0.70	(0.1, 0.8)	-0.79 (0.83)	-0.48	(-2.0, -0.2)
Last Assessment ^e	4	1.36 (0.93)	0.95	(0.8, 2.8)	0.64 (0.22)	0.73	(0.3, 0.8)	-0.72 (0.86)	-0.34	(-2.0, -0.2)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.6.4.1.GR_N003
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=12)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥12 to <18 years										
Pre-MTX IV ^c	4	0.96 (0.54)	0.71	(0.7, 1.8)						
Baseline ^d	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)						
1 st Post Glucarpidase	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.79 (0.48)	1.70	(1.4, 2.6)	0.08 (0.13)	0.00	(0.0, 0.3)
Day 2	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.82 (0.48)	1.70	(1.4, 2.6)	0.11 (0.11)	0.10	(0.0, 0.3)
Day 3	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.81 (0.58)	1.65	(1.2, 2.6)	0.10 (0.29)	0.25	(-0.2, 0.4)
Day 4	2	1.75 (0.21)	1.75	(1.6, 1.9)	1.66 (0.51)	1.66	(1.3, 2.0)	-0.09 (0.30)	-0.09	(-0.3, 0.1)
Day 5	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.62 (0.54)	1.52	(0.9, 2.4)	-0.09 (0.27)	-0.06	(-0.5, 0.2)
Day 6	2	1.75 (0.21)	1.75	(1.6, 1.9)	1.46 (0.08)	1.46	(1.4, 1.5)	-0.30 (0.13)	-0.30	(-0.4, -0.2)
Day 7	3	1.92 (0.33)	1.90	(1.6, 2.3)	1.63 (0.52)	1.36	(1.3, 2.2)	-0.29 (0.26)	-0.30	(-0.5, 0.0)
Day 8	2	1.63 (0.38)	1.63	(1.4, 1.9)	1.35 (0.06)	1.35	(1.3, 1.4)	-0.29 (0.32)	-0.29	(-0.5, -0.1)
Day 10	2	1.63 (0.38)	1.63	(1.4, 1.9)	1.28 (0.04)	1.28	(1.3, 1.3)	-0.35 (0.34)	-0.35	(-0.6, -0.1)
Day 15	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.06 (0.32)	1.10	(0.6, 1.4)	-0.66 (0.32)	-0.80	(-0.9, -0.1)
Day 22	1	2.26 (-)	2.26	(2.3, 2.3)	1.05 (-)	1.05	(1.1, 1.1)	-1.21 (-)	-1.21	(-1.2, -1.2)
Highest Value ^e	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	1.95 (0.52)	1.70	(1.4, 2.7)	0.24 (0.19)	0.29	(0.0, 0.4)
Lowest Value ^e	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	0.99 (0.26)	1.05	(0.6, 1.2)	-0.72 (0.40)	-0.80	(-1.2, -0.1)
Last Assessment ^e	5	1.71 (0.37)	1.60	(1.4, 2.3)	0.99 (0.26)	1.05	(0.6, 1.2)	-0.72 (0.40)	-0.80	(-1.2, -0.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.6.4.1.GR_N003
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=12)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥18 to <65 years										
Pre-MTX IV ^c	1	1.30 (-)	1.30	(1.3, 1.3)						
Baseline ^d	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)						
1 st Post Glucarpidase	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	0.00 (-)	0.00	(0.0, 0.0)
Day 2	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	1.80 (-)	1.80	(1.8, 1.8)	-0.20 (-)	-0.20	(-0.2, -0.2)
Day 3	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	1.70 (-)	1.70	(1.7, 1.7)	-0.30 (-)	-0.30	(-0.3, -0.3)
Day 4	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	1.70 (-)	1.70	(1.7, 1.7)	-0.30 (-)	-0.30	(-0.3, -0.3)
Highest Value ^e	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	0.00 (-)	0.00	(0.0, 0.0)
Lowest Value ^e	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	1.70 (-)	1.70	(1.7, 1.7)	-0.30 (-)	-0.30	(-0.3, -0.3)
Last Assessment ^e	1	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	1.70 (-)	1.70	(1.7, 1.7)	-0.30 (-)	-0.30	(-0.3, -0.3)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.6.4.1.GR_N003
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=12)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥65 years										
Pre-MTX IV ^c	2	0.86 (0.06)	0.86	(0.8, 0.9)						
Baseline ^d	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)						
1 st Post Glucarpidase	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	3.90 (0.57)	3.90	(3.5, 4.3)	-0.61 (1.27)	-0.61	(-1.5, 0.3)
Day 2	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	3.30 (0.28)	3.30	(3.1, 3.5)	-1.21 (2.11)	-1.21	(-2.7, 0.3)
Day 3	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	3.01 (0.01)	3.01	(3.0, 3.0)	-1.50 (1.85)	-1.50	(-2.8, -0.2)
Day 4	1	5.80 (-)	5.80	(5.8, 5.8)	2.70 (-)	2.70	(2.7, 2.7)	-3.10 (-)	-3.10	(-3.1, -3.1)
Day 5	1	3.20 (-)	3.20	(3.2, 3.2)	2.47 (-)	2.47	(2.5, 2.5)	-0.73 (-)	-0.73	(-0.7, -0.7)
Day 6	1	5.80 (-)	5.80	(5.8, 5.8)	2.00 (-)	2.00	(2.0, 2.0)	-3.80 (-)	-3.80	(-3.8, -3.8)
Day 9	1	3.20 (-)	3.20	(3.2, 3.2)	1.35 (-)	1.35	(1.4, 1.4)	-1.85 (-)	-1.85	(-1.9, -1.9)
Highest Value ^e	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	3.90 (0.57)	3.90	(3.5, 4.3)	-0.61 (1.27)	-0.61	(-1.5, 0.3)
Lowest Value ^e	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	1.68 (0.46)	1.68	(1.4, 2.0)	-2.83 (1.38)	-2.83	(-3.8, -1.9)
Last Assessment ^e	2	4.50 (1.84)	4.50	(3.2, 5.8)	1.68 (0.46)	1.68	(1.4, 2.0)	-2.83 (1.38)	-2.83	(-3.8, -1.9)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.6.4.1.GR_N003
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=12)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Overall										
Pre-MTX IV ^c	11	0.85 (0.38)	0.74	(0.5, 1.8)						
Baseline ^d	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)						
1 st Post Glucarpidase	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)	2.00 (1.09)	1.80	(0.7, 4.3)	-0.08 (0.46)	0.00	(-1.5, 0.3)
Day 2	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)	1.86 (0.90)	1.75	(0.7, 3.5)	-0.22 (0.80)	0.00	(-2.7, 0.3)
Day 3	11	2.02 (1.43)	1.60	(0.8, 5.8)	1.71 (0.89)	1.65	(0.6, 3.0)	-0.31 (0.86)	-0.20	(-2.8, 0.4)
Day 4	6	2.51 (1.71)	1.95	(1.0, 5.8)	1.70 (0.64)	1.69	(0.8, 2.7)	-0.81 (1.19)	-0.30	(-3.1, 0.1)
Day 5	9	1.81 (0.80)	1.60	(0.8, 3.2)	1.43 (0.75)	1.42	(0.1, 2.5)	-0.38 (0.48)	-0.20	(-1.3, 0.2)
Day 6	6	2.31 (1.85)	1.75	(0.8, 5.8)	1.18 (0.60)	1.27	(0.3, 2.0)	-1.13 (1.41)	-0.42	(-3.8, -0.2)
Day 7	5	1.86 (0.74)	1.90	(0.8, 2.8)	1.19 (0.76)	1.30	(0.1, 2.2)	-0.67 (0.69)	-0.54	(-1.8, 0.0)
Day 8	5	1.56 (0.79)	1.36	(0.8, 2.8)	0.91 (0.47)	0.85	(0.2, 1.4)	-0.65 (0.73)	-0.51	(-1.9, -0.1)
Day 9	1	3.20 (-)	3.20	(3.2, 3.2)	1.35 (-)	1.35	(1.4, 1.4)	-1.85 (-)	-1.85	(-1.9, -1.9)
Day 10	3	1.35 (0.56)	1.36	(0.8, 1.9)	0.91 (0.64)	1.25	(0.2, 1.3)	-0.44 (0.28)	-0.59	(-0.6, -0.1)
Day 11	2	1.77 (1.39)	1.77	(0.8, 2.8)	0.63 (0.65)	0.63	(0.2, 1.1)	-1.14 (0.74)	-1.14	(-1.7, -0.6)
Day 15	6	1.56 (0.50)	1.52	(0.8, 2.3)	0.91 (0.45)	1.05	(0.2, 1.4)	-0.65 (0.29)	-0.70	(-0.9, -0.1)
Day 22	3	1.93 (1.03)	2.26	(0.8, 2.8)	0.70 (0.37)	0.75	(0.3, 1.1)	-1.23 (0.77)	-1.21	(-2.0, -0.5)
Highest Value ^e	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)	2.07 (1.09)	1.85	(0.7, 4.3)	-0.01 (0.50)	0.00	(-1.5, 0.4)
Lowest Value ^e	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)	1.02 (0.51)	1.03	(0.1, 2.0)	-1.06 (1.06)	-0.73	(-3.8, -0.1)
Last Assessment ^e	12	2.08 (1.38)	1.75	(0.8, 5.8)	1.05 (0.48)	1.03	(0.3, 2.0)	-1.04 (1.07)	-0.70	(-3.8, -0.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.7.1.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Patients with at Least One Event	10 (83.3)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	10 (83.3)
Gastrointestinal Disorders	8 (66.7)
Nausea	6 (50.0)
Vomiting	6 (50.0)
Stomatitis	4 (33.3)
Diarrhoea	3 (25.0)
Abdominal Pain	1 (8.3)
Investigations	8 (66.7)
Blood Creatinine	8 (66.7)
Liver Function Test	7 (58.3)
Creatinine Renal Clearance	6 (50.0)
Blood Bilirubin	4 (33.3)
General Physical Condition Abnormal	2 (16.7)
Blood Creatinine Increased	1 (8.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	3 (25.0)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.1.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population
Preferred Term	with Follow-up
	(N=12)
	n (%)
Pyrexia	3 (25.0)
Infections and Infestations	2 (16.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (8.3)
Infection	1 (8.3)
Pneumonia	1 (8.3)
Sepsis	1 (8.3)
Nervous System Disorders	2 (16.7)
Neurotoxicity	2 (16.7)
Somnolence	1 (8.3)
Renal and Urinary Disorders	2 (16.7)
Haematuria	2 (16.7)
Proteinuria	1 (8.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (16.7)
Dyspnoea	1 (8.3)
Lung Disorder	1 (8.3)
Pulmonary Haemorrhage	1 (8.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.1.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population
Preferred Term	with Follow-up
	(N=12)
	n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (16.7)
Rash	1 (8.3)
Skin Reaction	1 (8.3)
Hepatobiliary Disorders	1 (8.3)
Liver Disorder	1 (8.3)
Immune System Disorders	1 (8.3)
Hypersensitivity	1 (8.3)
Vascular Disorders	1 (8.3)
Circulatory Collapse	1 (8.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.1_sum.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Patients with at Least One Adverse Event	10 (83.3)
Maximum Grade	
Grade ≤ 2	4 (33.3)
Grade ≥ 3	5 (41.7)
Unknown	1 (8.3)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	5 (41.7)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	1 (8.3)

Note: A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Any event with known onset date prior to the first Glucarpidase dose or more than 30 days after the last Glucarpidase dose are excluded from the summary.

Table 14.7.1p.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Patients with at Least One Event	10 (83.3)
Gastrointestinal Disorders	8 (66.7)
Nausea	6 (50.0)
Vomiting	6 (50.0)
Stomatitis	4 (33.3)
Diarrhoea	3 (25.0)
Abdominal Pain	1 (8.3)
Investigations	8 (66.7)
Blood Creatinine	8 (66.7)
Liver Function Test	7 (58.3)
Creatinine Renal Clearance	6 (50.0)
Blood Bilirubin	4 (33.3)
General Physical Condition Abnormal	2 (16.7)
Blood Creatinine Increased	1 (8.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	3 (25.0)
Pyrexia	3 (25.0)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.1p.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Infections and Infestations	2 (16.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (8.3)
Infection	1 (8.3)
Pneumonia	1 (8.3)
Sepsis	1 (8.3)
Nervous System Disorders	2 (16.7)
Neurotoxicity	2 (16.7)
Somnolence	1 (8.3)
Renal and Urinary Disorders	2 (16.7)
Haematuria	2 (16.7)
Proteinuria	1 (8.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (16.7)
Dyspnoea	1 (8.3)
Lung Disorder	1 (8.3)
Pulmonary Haemorrhage	1 (8.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (16.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.1p.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Rash	1 (8.3)
Skin Reaction	1 (8.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.2.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown
Patients with at Least One Event	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
Gastrointestinal Disorders	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Vomiting	3 (25.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Nausea	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	2 (16.7)
Abdominal Pain	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Stomatitis	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Diarrhoea	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
Investigations	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	5 (41.7)	5 (41.7)
Blood Creatinine	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Creatinine Renal Clearance	3 (25.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Liver Function Test	2 (16.7)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (16.7)
Blood Bilirubin	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Blood Creatinine Increased	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.7.2.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) Grade, n (%)							
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown	
General Physical Condition Abnormal	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Pyrexia	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Infections and Infestations	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Pneumonia	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Sepsis	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Infection	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	
Nervous System Disorders	2 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	
Somnolence	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Neurotoxicity	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	
Renal and Urinary Disorders	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	
Haematuria	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	
Proteinuria	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.7.2.GR_N003
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) Grade, n (%)							
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	
Dyspnoea	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Lung Disorder	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	
Pulmonary Haemorrhage	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Rash	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Skin Reaction	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	
Hepatobiliary Disorders	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Liver Disorder	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Immune System Disorders	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	
Hypersensitivity	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	
Vascular Disorders	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	
Circulatory Collapse	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.7.2p.GR_N003

Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events ≥ Grade 3 or Unknown occurring in ≥ 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade

Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	≥ 3	≥ 3 or Unknown
Patients with at Least One Event	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
Gastrointestinal Disorders	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Vomiting	3 (25.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Nausea	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	2 (16.7)
Abdominal Pain	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Stomatitis	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Diarrhoea	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
Investigations	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	5 (41.7)	5 (41.7)
Blood Creatinine	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Creatinine Renal Clearance	3 (25.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Liver Function Test	2 (16.7)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (16.7)
Blood Bilirubin	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Blood Creatinine Increased	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
General Physical Condition Abnormal	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.7.2p.GR_N003

Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade

Safety Population with Follow-up
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) Grade, n (%)						
	1	2	3	4	Unknown	\geq 3	\geq 3 or Unknown
Dyspnoea	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Lung Disorder	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Pulmonary Haemorrhage	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grade for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Table 14.7.3.GR_N003
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Patients with at Least One Event	5 (41.7)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	5 (41.7)
Investigations	3 (25.0)
Liver Function Test	2 (16.7)
Blood Creatinine	1 (8.3)
Creatinine Renal Clearance	1 (8.3)
Gastrointestinal Disorders	1 (8.3)
Nausea	1 (8.3)
Vomiting	1 (8.3)
Infections and Infestations	1 (8.3)
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (8.3)
Pneumonia	1 (8.3)
Sepsis	1 (8.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (8.3)
Pulmonary Haemorrhage	1 (8.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.3.GR_N003
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Vascular Disorders	1 (8.3)
Circulatory Collapse	1 (8.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.3p.GR_N003
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=12) n (%)
Patients with at Least One Event	5 (41.7)
Investigations	3 (25.0)
Liver Function Test	2 (16.7)
Blood Creatinine	1 (8.3)
Creatinine Renal Clearance	1 (8.3)
Gastrointestinal Disorders	1 (8.3)
Nausea	1 (8.3)
Vomiting	1 (8.3)
Infections and Infestations	1 (8.3)
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (8.3)
Pneumonia	1 (8.3)
Sepsis	1 (8.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (8.3)
Pulmonary Haemorrhage	1 (8.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.7.3p.GR_N003
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety
Preferred Term	Population
	with Follow-up
	(N=12)
	n (%)
Vascular Disorders	1 (8.3)
Circulatory Collapse	1 (8.3)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.4.7.GR_N003
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

System Organ Class Preferred Term	Main Safety^a (N=19) n (%)	Target Population^a (N=12) n (%)
Patients with at Least One Event	2 (10.5)	1 (8.3)
Infections and Infestations	1 (5.3)	0
Bacterial Sepsis	1 (5.3)	0
Vascular Disorders	1 (5.3)	1 (8.3)
Circulatory Collapse	1 (5.3)	1 (8.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.5.GR_N003
Summary of Deaths
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-003

	Main Safety (N=20) n (%)	Target Population (N=13) n (%)
All Deaths	2 (10.0)	1 (7.7)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	2 (10.0)	1 (7.7)
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	0	0
Unknown	0	0

Table 14.1.1.GR_N006
Summary of Patients by Country
All Registered Patients
Target Population (Narrow)

	All Registered Patients
	(N=39)
	n (%)
Country	
Canada	1 (2.6)
USA	38 (97.4)
Total	39 (100.0)

Table 14.1.2.GR_N006
Patient Accountability
Target Population (Narrow)

	Number and Percentage of Patients n (%)
All Patients Registered	39
Safety Population^a	39 (100.0)
Confirmed Glucarpidase Dosing	39 (100.0)
Evidence of Follow-up Post-Glucarpidase	39 (100.0)
Osteogenic Sarcoma Patients^b	9
Delayed MTX Elimination^c	9 (100.0)
≥ 50 µmol/L ≥ 24 hours	9 (100.0)
≥ 5 µmol/L ≥ 48 hours	4 (44.4)
Renal Dysfunction^d	9 (100.0)
sCr > 2x Pre-MTX sCr	9 (100.0)
Delayed MTX Elimination and Renal Dysfunction	9 (100.0)

^aSafety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^bNumber of patients for osteogenic sarcoma or others, used for percentage calculation.

^cDelayed MTX Elimination includes patients with supportive MTX concentration (for osteogenic sarcoma patients: ≥ 50 µmol/L ≥ 24 hours, or ≥ 5 µmol/L ≥ 48 hours, for all others: ≥ 10 µmol/L ≥ 42 hours).

^dRenal Dysfunction includes patients with supportive serum creatinine or calculated creatinine clearance (for osteogenic sarcoma patients: > 2x Pre-MTX sCr; for all others: sCr > 1.5x ULN or CrCl < 60 mL/min).

^eMTX concentration population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from either central HPLC or local assay.

^fCentral MTX HPLC assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from central HPLC assay.

^gLocal MTX assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from local assay.

^hRenal evaluable population includes all patients who have at least one post glucarpidase renal function evaluation.

Table 14.1.2.GR_N006
Patient Accountability
Target Population (Narrow)

	Number and Percentage of Patients	
	n (%)	
Other Patients^b	30	
Delayed MTX Elimination^c	20 (66.7)	
$\geq 10 \mu\text{mol/L} \geq 42$ hours	20 (66.7)	
Renal Dysfunction^d	30 (100.0)	
sCr > 1.5x ULN or CrCl < 60 mL/min	30 (100.0)	
Delayed MTX Elimination and Renal Dysfunction	20 (66.7)	
Overall Delayed MTX Elimination	29 (74.4)	
Overall Renal Dysfunction	39 (100.0)	
Overall Delayed MTX Elimination and Renal Dysfunction	29 (74.4)	
MTX Concentration Population^e	39 (100.0)	
Central MTX HPLC Population ^f	15 (38.5)	
Local MTX Assay Population ^g	39 (100.0)	
Renal Evaluable Population^h	39 (100.0)	

^aSafety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^bNumber of patients for osteogenic sarcoma or others, used for percentage calculation.

^cDelayed MTX Elimination includes patients with supportive MTX concentration (for osteogenic sarcoma patients: $\geq 50 \mu\text{mol/L} \geq 24$ hours, or $\geq 5 \mu\text{mol/L} \geq 48$ hours, for all others: $\geq 10 \mu\text{mol/L} \geq 42$ hours).

^dRenal Dysfunction includes patients with supportive serum creatinine or calculated creatinine clearance (for osteogenic sarcoma patients: > 2x Pre-MTX sCr; for all others: sCr > 1.5x ULN or CrCl < 60 mL/min).

^eMTX concentration population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from either central HPLC or local assay.

^fCentral MTX HPLC assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from central HPLC assay.

^gLocal MTX assay population includes all patients who have at least one post glucarpidase MTX concentration from local assay.

^hRenal evaluable population includes all patients who have at least one post glucarpidase renal function evaluation.

Table 14.1.3.GR_N006
Patient Length of Follow-up in Days
Safety Population
Target Population (Narrow)

Safety Population	
(N=39)	
Patients with Evidence of Post-Glucarpidase Follow-up^a (in days)	
n	39
Mean (SD)	41.2 (82.61)
Median	22.0
Min, Max	4, 523

^a The length of follow-up is calculated as days between the first glucarpidase dose until the last available source of follow-up (ie, last of all available laboratory collection dates, onset or end dates of any AE, MTX concentration collection date and/or converted date by adding nominal collection hours to the glucarpidase dose date and time, start or end date of any concomitant medication, vital signs date, and death date). If glucarpidase dose date is missing, the start or end of MTX dose date will be used instead.

Note: Nine (9) patients without follow-up days are due to missing glucarpidase dose date and IV MTX start or end date or the exact follow-up date is unknown.

Table 14.2.1.GR_N006
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Age (years)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	32.9 (28.21)	29.7 (26.74)	29.7 (26.74)	29.7 (26.74)
Median	16.0	15.0	15.0	15.0
Min, Max	5, 84	0, 84	0, 84	0, 84
Age Group (years), n (%)				
<12	1 (6.7)	12 (30.8)	12 (30.8)	12 (30.8)
≥ 12 to <18	7 (46.7)	9 (23.1)	9 (23.1)	9 (23.1)
≥ 18 to <65	3 (20.0)	11 (28.2)	11 (28.2)	11 (28.2)
≥ 65	4 (26.7)	7 (17.9)	7 (17.9)	7 (17.9)
Gender, n (%)				
Female	5 (33.3)	12 (30.8)	12 (30.8)	12 (30.8)
Male	10 (66.7)	27 (69.2)	27 (69.2)	27 (69.2)
Height (cm)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	169.99 (17.11)	154.72 (30.03)	154.72 (30.03)	154.72 (30.03)
Median	168.00	165.10	165.10	165.10
Min, Max	128.3, 198.1	54.0, 198.1	54.0, 198.1	54.0, 198.1

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 14.2.1.GR_N006
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Weight (kg)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	62.79 (17.61)	58.90 (30.05)	58.90 (30.05)	58.90 (30.05)
Median	66.00	62.00	62.00	62.00
Min, Max	24.8, 89.0	6.0, 121.0	6.0, 121.0	6.0, 121.0
BSA^a (m²)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	1.71 (0.31)	1.56 (0.54)	1.56 (0.54)	1.56 (0.54)
Median	1.76	1.66	1.66	1.66
Min, Max	0.94, 2.10	0.30, 2.36	0.30, 2.36	0.30, 2.36
Tumor Type, n (%)				
Acute Lymphoblastic Leukemia	2 (13.3)	12 (30.8)	12 (30.8)	12 (30.8)
Non-Hodgkin's Lymphoma	3 (20.0)	6 (15.4)	6 (15.4)	6 (15.4)
PCNSL ^b	3 (20.0)	8 (20.5)	8 (20.5)	8 (20.5)
Osteogenic Sarcoma	6 (40.0)	9 (23.1)	9 (23.1)	9 (23.1)
Other	1 (6.7)	4 (10.3)	4 (10.3)	4 (10.3)
Unknown	0	0	0	0

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

TGREXMTX: FINAL DATA FOR T14_2_2_GR_N006

PR001-CLN-006

06OCT2021

Table 14.2.2.GR_N006
Methotrexate Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
MTX Intravenous Dose (g/m²)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	8.94 (5.67)	6.87 (4.77)	6.87 (4.77)	6.87 (4.77)
Median	8.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	2.00, 20.00	1.00, 20.00	1.00, 20.00	1.00, 20.00
Duration of MTX Intravenous Dose (hour)				
n	11	31	31	31
Mean (SD)	11.2 (10.19)	12.3 (10.33)	12.3 (10.33)	12.3 (10.33)
Median	4.2	4.4	4.4	4.4
Min, Max	2, 24	2, 26	2, 26	2, 26

Note: MTX intravenous dose = Sum of bolus and infusion dose.

One patient's recorded MTX duration of 0 was set to missing, thus this patient's MTX duration was excluded from the summary.

Table 14.2.3.GR_N006
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	379.08 (475.32)	350.03 (496.50)	350.03 (496.50)	350.03 (496.50)
Median	183.67	154.26	154.26	154.26
Min, Max	18.04, 1701.40	6.83, 1815.00	6.83, 1815.00	6.83, 1815.00
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)				
n	13	13	13	13
Mean (SD)	62.87 (132.86)	62.87 (132.86)	62.87 (132.86)	62.87 (132.86)
Median	36.35	36.35	36.35	36.35
Min, Max	0.05, 500.44	0.05, 500.44	0.05, 500.44	0.05, 500.44
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	92.07 (149.05)	58.91 (103.07)	58.91 (103.07)	58.91 (103.07)
Median	44.94	21.00	21.00	21.00
Min, Max	10.00, 609.17	0.59, 609.17	0.59, 609.17	0.59, 609.17
Pre-MTX sCr (mg/dL)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	0.82 (0.27)	0.71 (0.30)	0.71 (0.30)	0.71 (0.30)
Median	0.80	0.70	0.70	0.70
Min, Max	0.40, 1.30	0.20, 1.60	0.20, 1.60	0.20, 1.60

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.2.3.GR_N006
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Pre-MTX sCr (mg/dL) CTC Grade, n (%)				
n	15	39	39	39
Grade 0	12 (80.0)	33 (84.6)	33 (84.6)	33 (84.6)
Grade 1	3 (20.0)	5 (12.8)	5 (12.8)	5 (12.8)
Grade 2	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	2.79 (1.41)	2.58 (1.41)	2.58 (1.41)	2.58 (1.41)
Median	2.40	2.40	2.40	2.40
Min, Max	1.30, 6.90	0.53, 6.90	0.53, 6.90	0.53, 6.90
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL) CTC Grade, n (%)				
n	15	39	39	39
Grade 2	10 (66.7)	24 (61.5)	24 (61.5)	24 (61.5)
Grade 3	5 (33.3)	15 (38.5)	15 (38.5)	15 (38.5)

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.2.3.GR_N006
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Pre-MTX Reported Creatinine Clearance^a (mL/min)				
n	4	12	12	12
Mean (SD)	68.50 (57.77)	92.47 (50.75)	92.47 (50.75)	92.47 (50.75)
Median	42.00	74.50	74.50	74.50
Min, Max	35.0, 155.0	35.0, 162.0	35.0, 162.0	35.0, 162.0
Baseline (Pre-Glucarpidase) Reported Creatinine Clearance^a (mL/min)				
n	7	14	14	14
Mean (SD)	32.02 (17.33)	31.33 (19.42)	31.33 (19.42)	31.33 (19.42)
Median	27.00	24.00	24.00	24.00
Min, Max	14.0, 63.0	11.0, 65.0	11.0, 65.0	11.0, 65.0
Pre-MTX Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	118.98 (51.38)	137.01 (57.93)	137.01 (57.93)	137.01 (57.93)
Median	124.13	125.37	125.37	125.37
Min, Max	42.78, 243.86	42.78, 287.78	42.78, 287.78	42.78, 287.78
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	36.09 (13.77)	41.71 (20.02)	41.71 (20.02)	41.71 (20.02)
Median	36.87	37.73	37.73	37.73
Min, Max	11.53, 65.03	11.53, 93.96	11.53, 93.96	11.53, 93.96

^a As reported by the investigator.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

Table 14.4.1.GR_N006
Summary of Rescue Regimen by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15) n (%)	Local MTX Assay (N=39) n (%)	Renal Evaluable (N=39) n (%)	Safety (N=39) n (%)
Any Rescue Regimen	2 (13.3)	7 (17.9)	7 (17.9)	7 (17.9)
Hemodialysis	2 (13.3)	5 (12.8)	5 (12.8)	5 (12.8)
Hemofiltration	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Medication	0	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)

Table 14.6.1.GR_N006
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
First Glucarpidase Dose (U/kg)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	50.39 (0.68)	50.18 (0.58)	50.18 (0.58)	50.18 (0.58)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	49.71, 51.72	49.41, 51.72	49.41, 51.72	49.41, 51.72
First Glucarpidase Dose (U)				
n	15	39	39	39
Mean (SD)	3163.0 (878.48)	2951.8 (1494.54)	2951.8 (1494.54)	2951.8 (1494.54)
Median	3300.0	3100.0	3100.0	3100.0
Min, Max	1240, 4450	300, 6000	300, 6000	300, 6000
Number of Glucarpidase Doses, n (%)				
n	15	39	39	39
1	15 (100.0)	39 (100.0)	39 (100.0)	39 (100.0)
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
>3	0	0	0	0

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Table 14.6.1.GR_N006
Glucarpidase Administration by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Central MTX HPLC (N=15)	Local MTX Assay (N=39)	Renal Evaluable (N=39)	Safety (N=39)
Time Interval between Intravenous MTX and the First Glucarpidase Dose (days^a)				
n	15	39	39	39
2	1 (6.7)	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)
3	9 (60.0)	22 (56.4)	22 (56.4)	22 (56.4)
4	4 (26.7)	9 (23.1)	9 (23.1)	9 (23.1)
5	1 (6.7)	4 (10.3)	4 (10.3)	4 (10.3)
7	0	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)

^a Days between MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Table 14.7.1.GR_N006
Clinically Important Reduction (CIR)
Target Population (Narrow)

	All Local MTX Assay ^c (N=39)				
	Central MTX HPLC ^a (N=15)	Sensitivity Analysis on Central MTX HPLC ^b (N=12)	Post Glucarpidase Dose	≥1 Day After Glucarpidase Dose	≥2 Days After Glucarpidase Dose
Patients Who Achieved CIR					
n (%)	9 (60.0)	8 (66.7)	17 (43.6)	21 (53.8)	22 (56.4)
95% Confidence Interval ^d	(35.7, 80.2)	(39.1, 86.2)	(29.3, 59.1)	(38.5, 68.4)	(40.9, 70.7)
Time to First Post-glucarpidase MTX Concentration ≤ 1 µmol/L (hour^e)					
n	15	12			
Mean (SD)	34.48 (59.55)	34.01 (61.89)			
Median	0.33	0.28			
Min, Max	0.3, 164.9	0.3, 164.9			

^aClinically important reduction (CIR) for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L.

^bSensitivity analysis on CIR for central HPLC assay is defined as all central HPLC MTX serum concentrations after the first dose of glucarpidase are ≤1 µmol/L, given the baseline (last pre-glucarpidase) MTX concentration is >1 µmol/L.

^cCIR for local assay is defined as all local MTX concentrations after the specified time period are ≤1 µmol/L.

^dConfidence interval by Newcombe and Altman method

^eTime to first post glucarpidase MTX concentration ≤1 µmol/L is calculated from the first glucarpidase administration time to the first post-glucarpidase MTX concentration that is ≤1 µmol/L with all subsequent MTX concentrations ≤1 µmol/L.

Note: A MTX concentration value that contains '<' or less than the lower limit of quantification will be counted as ≤1 µmol/L.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=18)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range
Baseline ^b	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44								
15 min	14	58.4 (128.73)	28.91	6.16, 41.75	0.05, 500.44	0.7 (1.12)	0.16	0.05, 0.34	0.05, 3.47	397.0 (1854.42)	-99.21	-99.46, -98.72	-99.84, 6840.00
30 min	1	40.2 (-)	40.25	40.25, 40.25	40.25, 40.25	0.3 (-)	0.34	0.34, 0.34	0.34, 0.34	-99.2 (-)	-99.16	-99.16, -99.16	-99.16, -99.16
60 min	15	54.5 (124.96)	21.48	3.90, 41.75	0.05, 500.44	0.3 (0.81)	0.07	0.05, 0.26	0.05, 3.25	-85.3 (34.79)	-99.35	-99.55, -98.72	-99.84, 0.00
120 min	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44	0.4 (1.13)	0.06	0.05, 0.27	0.05, 4.62	-86.4 (33.80)	-99.22	-99.59, -98.90	-99.86, 0.00
4 h	1	40.2 (-)	40.25	40.25, 40.25	40.25, 40.25	0.1 (-)	0.12	0.12, 0.12	0.12, 0.12	-99.7 (-)	-99.69	-99.69, -99.69	-99.69, -99.69

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=18)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	14	60.7 (128.04)	37.09	6.16, 41.75	0.05, 500.44	0.2 (0.44)	0.05	0.05, 0.05	0.05, 1.69	-92.0 (26.55)	-99.71	-99.88, -99.19	-99.91, 0.00	
2 days	14	60.7 (128.04)	37.09	6.16, 41.75	0.05, 500.44	0.3 (0.50)	0.13	0.05, 0.35	0.05, 1.61	-91.6 (26.44)	-99.22	-99.59, -98.71	-99.88, 0.00	
3 days	14	60.7 (128.04)	37.09	6.16, 41.75	0.05, 500.44	0.7 (0.79)	0.35	0.16, 0.95	0.05, 2.54	-58.4 (139.70)	-98.65	-99.19, -96.00	-99.58, 426.00	
4 days	12	70.3 (136.67)	39.04	16.77, 46.06	0.05, 500.44	0.7 (0.68)	0.45	0.22, 1.01	0.05, 2.22	-38.0 (209.10)	-98.36	-99.27, -97.00	-99.77, 626.00	
5 days	12	66.9 (137.95)	37.09	7.99, 46.06	0.05, 500.44	0.4 (0.57)	0.19	0.13, 0.54	0.11, 2.12	-47.2 (174.26)	-99.00	-99.61, -96.91	-99.67, 506.00	
6 days	12	68.5 (137.47)	39.04	7.99, 46.06	0.05, 500.44	0.4 (0.38)	0.27	0.15, 0.39	0.11, 1.48	-67.7 (102.71)	-99.02	-99.49, -97.66	-99.70, 258.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=18)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	13	64.9 (132.27)	37.83	12.07, 41.75	0.05, 500.44	0.2 (0.22)	0.13	0.08, 0.22	0.05, 0.87	-77.4 (73.90)	-99.61	-99.77, -97.85	-99.88, 168.00	
8 days	12	67.3 (137.86)	39.04	7.99, 46.06	0.05, 500.44	0.1 (0.09)	0.13	0.07, 0.19	0.05, 0.36	-75.7 (78.69)	-99.59	-99.85, -97.71	-99.93, 174.00	
First Concentration ^c	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44	0.6 (1.05)	0.16	0.05, 0.34	0.05, 3.47	341.2 (1733.19)	-99.20	-99.42, -97.70	-99.84, 6840.00	
Peak Concentration ^c	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44	1.1 (1.37)	0.47	0.15, 1.58	0.05, 4.62	344.6 (1732.29)	-97.49	-99.01, -95.58	-99.39, 6840.00	
Nadir Concentration ^c	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44	0.1 (0.08)	0.05	0.05, 0.05	0.05, 0.36	-86.7 (33.91)	-99.71	-99.88, -98.95	-99.93, 0.00	
Last Concentration ^c	16	53.6 (120.77)	28.91	5.03, 41.71	0.05, 500.44	0.1 (0.08)	0.11	0.05, 0.17	0.05, 0.36	-75.4 (70.96)	-99.56	-99.80, -97.71	-99.93, 174.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=15)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44								
15 min	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.7 (1.15)	0.19	0.07, 0.34	0.05, 3.47	434.7 (1924.56)	-99.21	-99.46, -99.06	-99.84, 6840.00
60 min	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.4 (0.87)	0.07	0.05, 0.26	0.05, 3.25	-91.8 (27.57)	-99.38	-99.55, -99.16	-99.84, 0.00
120 min	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.5 (1.25)	0.07	0.05, 0.24	0.05, 4.62	-91.7 (27.56)	-99.38	-99.59, -99.16	-99.86, 0.00
1 day	12	67.4 (137.70)	37.09	9.11, 46.06	0.05, 500.44	0.2 (0.47)	0.05	0.05, 0.07	0.05, 1.69	-91.3 (28.76)	-99.71	-99.87, -99.31	-99.91, 0.00
2 days	12	67.4 (137.70)	37.09	9.11, 46.06	0.05, 500.44	0.4 (0.54)	0.13	0.05, 0.41	0.05, 1.61	-90.9 (28.64)	-99.34	-99.66, -98.72	-99.88, 0.00

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=15)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
3 days	12	67.4 (137.70)	37.09	9.11, 46.06	0.05, 500.44	0.7 (0.85)	0.35	0.15, 1.22	0.05, 2.54	-54.5 (151.32)	-98.85	-99.33, -96.22	-99.58, 426.00	
4 days	11	73.0 (143.00)	37.83	12.07, 50.38	0.05, 500.44	0.7 (0.70)	0.53	0.20, 1.30	0.05, 2.22	-32.4 (218.38)	-98.00	-99.48, -96.88	-99.77, 626.00	
5 days	10	76.1 (150.33)	37.09	12.07, 50.38	0.05, 500.44	0.5 (0.61)	0.26	0.13, 0.61	0.12, 2.12	-38.2 (191.23)	-99.00	-99.58, -98.19	-99.66, 506.00	
6 days	10	78.2 (149.65)	39.75	12.07, 50.38	0.05, 500.44	0.4 (0.40)	0.32	0.18, 0.40	0.11, 1.48	-63.2 (112.87)	-99.02	-99.41, -98.02	-99.70, 258.00	
7 days	11	73.0 (143.00)	37.83	12.07, 50.38	0.05, 500.44	0.2 (0.23)	0.14	0.08, 0.29	0.05, 0.87	-75.0 (80.59)	-99.61	-99.77, -97.85	-99.88, 168.00	
8 days	10	76.7 (150.18)	39.75	12.07, 50.38	0.05, 500.44	0.2 (0.09)	0.14	0.10, 0.19	0.05, 0.36	-72.0 (86.42)	-99.59	-99.82, -98.47	-99.93, 174.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N006
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=15)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
First Concentration ^c	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.7 (1.15)	0.19	0.07, 0.34	0.05, 3.47	434.7 (1924.56)	-99.21	-99.46, -99.06	-99.84, 6840.00	
Peak Concentration ^c	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	1.3 (1.46)	0.53	0.17, 1.67	0.05, 4.62	435.9 (1924.21)	-97.59	-99.08, -96.43	-99.39, 6840.00	
Nadir Concentration ^c	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.1 (0.09)	0.05	0.05, 0.05	0.05, 0.36	-92.0 (27.64)	-99.77	-99.88, -99.38	-99.93, 0.00	
Last Concentration ^c	13	62.9 (132.86)	36.35	8.12, 41.75	0.05, 500.44	0.1 (0.09)	0.14	0.06, 0.19	0.05, 0.36	-78.3 (75.81)	-99.58	-99.77, -99.19	-99.93, 174.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 14.7.2.4.GR_N006
Summary of MTX Concentration Rebound
Central MTX HPLC Population
Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC Population (N=15)
Patients who had Rebound^a, n (%)	3 (20.0)
Absolute Increase of MTX Concentration from the Lowest Value^b, (%)	
>1 - ≤2 μmol/L	2 (13.3)
>2 - ≤5 μmol/L	1 (6.7)
>5 - ≤10 μmol/L	0
>10 μmol/L	0
Mean (SD)	1.83 (0.58)
Median	1.56
Min, Max	1.439, 2.492
Time to Rebound (hours)^c	
Mean (SD)	61.45 (11.65)
Median	63.27
Min, Max	49.00, 72.08

^aRebound is defined as: Following a decrease of MTX concentration post-glucarpidase, the rebound MTX concentration is at least 2 times the nadir MTX concentration and >1 μmol/L greater than the nadir.

^bAbsolute increase is the maximum increase of MTX concentration from the lowest MTX concentration post glucarpidase.

^cTime to rebound is the time from the first dose of glucarpidase to the first time that MTX concentration met the rebound criteria.

Table 14.7.4.1.GR_N006
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	N ^a	Renal Evaluable Population (N=39)								
		Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age < 12 years										
Pre-MTX IV ^c	12	0.47 (0.21)	0.40	(0.2, 1.0)						
Baseline ^d	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)						
1 st Post Glucarpidase	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	1.31 (0.76)	1.10	(0.5, 3.4)	-0.03 (0.19)	-0.05	(-0.3, 0.4)
Day 2	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	1.31 (0.76)	1.10	(0.5, 3.4)	-0.03 (0.19)	-0.05	(-0.3, 0.4)
Day 3	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	1.24 (0.81)	0.95	(0.5, 3.5)	-0.10 (0.29)	-0.15	(-0.6, 0.5)
Day 4	11	1.31 (0.70)	1.10	(0.5, 3.0)	1.14 (0.83)	0.90	(0.4, 3.4)	-0.18 (0.30)	-0.20	(-0.7, 0.4)
Day 5	11	1.38 (0.69)	1.30	(0.5, 3.0)	1.12 (0.76)	0.90	(0.4, 3.1)	-0.26 (0.26)	-0.20	(-0.8, 0.1)
Day 6	9	1.40 (0.75)	1.30	(0.5, 3.0)	1.08 (0.76)	0.90	(0.3, 2.7)	-0.32 (0.23)	-0.20	(-0.8, -0.1)
Day 7	9	1.35 (0.73)	1.30	(0.5, 3.0)	0.87 (0.51)	0.80	(0.4, 2.1)	-0.48 (0.29)	-0.40	(-0.9, -0.2)
Day 8	7	1.30 (0.84)	1.00	(0.5, 3.0)	0.72 (0.51)	0.60	(0.3, 1.8)	-0.59 (0.37)	-0.50	(-1.2, -0.2)
Day 9	7	1.45 (0.81)	1.30	(0.5, 3.0)	0.72 (0.39)	0.70	(0.3, 1.5)	-0.72 (0.46)	-0.50	(-1.5, -0.2)
Day 10	4	1.55 (0.98)	1.15	(0.9, 3.0)	0.80 (0.41)	0.65	(0.5, 1.4)	-0.75 (0.57)	-0.50	(-1.6, -0.4)
Day 11	4	1.75 (0.86)	1.45	(1.1, 3.0)	0.80 (0.22)	0.75	(0.6, 1.1)	-0.95 (0.70)	-0.80	(-1.9, -0.3)
Day 15	7	1.41 (0.77)	1.30	(0.7, 3.0)	0.63 (0.17)	0.60	(0.4, 0.9)	-0.79 (0.63)	-0.70	(-2.1, -0.2)
Day 22	2	0.80 (0.14)	0.80	(0.7, 0.9)	0.40 (0.14)	0.40	(0.3, 0.5)	-0.40 (0.00)	-0.40	(-0.4, -0.4)
Highest Value ^e	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	1.34 (0.79)	1.10	(0.5, 3.5)	0.00 (0.21)	-0.05	(-0.3, 0.5)
Lowest Value ^e	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	0.67 (0.37)	0.60	(0.3, 1.7)	-0.67 (0.54)	-0.50	(-2.1, -0.2)
Last Assessment ^e	12	1.34 (0.68)	1.20	(0.5, 3.0)	0.69 (0.42)	0.60	(0.3, 1.9)	-0.65 (0.56)	-0.50	(-2.1, -0.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.7.4.1.GR_N006
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=39)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥12 to <18 years										
Pre-MTX IV ^c	9	0.66 (0.19)	0.60	(0.4, 1.0)						
Baseline ^d	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)						
1 st Post Glucarpidase	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.43 (1.24)	2.10	(1.0, 4.7)	0.14 (0.78)	0.00	(-0.3, 2.2)
Day 2	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.43 (1.24)	2.10	(1.0, 4.7)	0.14 (0.78)	0.00	(-0.3, 2.2)
Day 3	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.43 (1.54)	1.90	(0.9, 5.8)	0.14 (1.23)	-0.20	(-0.8, 3.3)
Day 4	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.33 (1.62)	1.90	(1.0, 6.4)	0.04 (1.54)	-0.30	(-1.8, 3.9)
Day 5	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.19 (1.68)	1.80	(1.0, 6.6)	-0.10 (1.74)	-0.30	(-2.4, 4.1)
Day 6	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	1.91 (1.66)	1.50	(0.8, 6.3)	-0.38 (1.79)	-0.70	(-2.9, 3.8)
Day 7	7	2.41 (1.04)	2.40	(1.3, 4.4)	1.96 (2.01)	1.20	(0.9, 6.5)	-0.46 (2.22)	-0.60	(-3.3, 4.0)
Day 8	6	2.42 (1.14)	2.20	(1.3, 4.4)	1.82 (2.05)	1.05	(0.8, 6.0)	-0.60 (2.30)	-0.65	(-3.3, 3.5)
Day 9	8	2.40 (0.97)	2.35	(1.3, 4.4)	1.64 (1.58)	1.05	(0.8, 5.5)	-0.76 (1.82)	-0.85	(-3.4, 3.0)
Day 10	7	2.41 (1.04)	2.40	(1.3, 4.4)	1.53 (1.56)	0.80	(0.7, 5.0)	-0.89 (1.80)	-0.80	(-3.4, 2.5)
Day 11	6	2.60 (1.01)	2.45	(1.5, 4.4)	1.83 (1.40)	1.25	(0.9, 4.5)	-0.77 (1.49)	-0.95	(-2.2, 2.0)
Day 15	6	2.67 (0.96)	2.45	(1.5, 4.4)	1.30 (0.82)	0.95	(0.8, 2.9)	-1.37 (1.36)	-1.10	(-3.6, 0.4)
Day 22	3	2.40 (0.10)	2.40	(2.3, 2.5)	1.00 (0.10)	1.00	(0.9, 1.1)	-1.40 (0.00)	-1.40	(-1.4, -1.4)
Highest Value ^e	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	2.68 (1.75)	2.10	(1.0, 6.6)	0.39 (1.41)	0.00	(-0.3, 4.1)
Lowest Value ^e	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	0.86 (0.24)	0.80	(0.6, 1.4)	-1.43 (1.07)	-1.40	(-3.7, 0.0)
Last Assessment ^e	9	2.29 (0.96)	2.30	(1.3, 4.4)	0.91 (0.24)	0.90	(0.7, 1.5)	-1.38 (1.09)	-1.40	(-3.7, 0.1)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.7.4.1.GR_N006
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=39)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥18 to <65 years										
Pre-MTX IV ^c	11	0.79 (0.18)	0.80	(0.5, 1.1)						
Baseline ^d	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)						
1 st Post Glucarpidase	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.75 (1.25)	3.80	(2.1, 5.6)	0.49 (0.70)	0.30	(-0.4, 1.5)
Day 2	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.75 (1.25)	3.80	(2.1, 5.6)	0.49 (0.70)	0.30	(-0.4, 1.5)
Day 3	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.59 (1.33)	3.30	(2.0, 6.3)	0.33 (1.16)	0.10	(-1.6, 2.1)
Day 4	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.68 (1.44)	3.40	(1.8, 6.7)	0.42 (1.25)	0.10	(-1.4, 2.5)
Day 5	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.54 (1.60)	3.10	(1.7, 7.1)	0.27 (1.48)	-0.10	(-2.2, 2.9)
Day 6	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.47 (1.61)	3.00	(1.5, 6.9)	0.21 (1.47)	-0.10	(-2.2, 2.7)
Day 7	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	3.35 (1.65)	3.20	(1.4, 7.0)	0.08 (1.55)	-0.20	(-3.1, 2.8)
Day 8	9	3.23 (1.03)	2.90	(2.1, 5.2)	3.18 (1.87)	2.50	(1.3, 7.2)	-0.06 (1.71)	-0.30	(-3.0, 3.0)
Day 9	6	3.43 (1.21)	3.40	(2.1, 5.2)	2.87 (1.88)	2.20	(1.2, 6.4)	-0.57 (1.88)	-0.65	(-3.4, 2.2)
Day 10	7	3.07 (1.11)	2.60	(2.1, 5.2)	1.90 (0.58)	1.80	(1.1, 3.0)	-1.17 (1.22)	-0.80	(-3.6, 0.1)
Day 11	3	3.37 (1.59)	2.60	(2.3, 5.2)	1.67 (0.15)	1.70	(1.5, 1.8)	-1.70 (1.73)	-0.80	(-3.7, -0.6)
Day 15	5	3.36 (1.28)	2.60	(2.3, 5.2)	1.80 (0.95)	1.70	(1.0, 3.4)	-1.56 (1.50)	-0.90	(-4.2, -0.6)
Day 22	5	3.36 (1.28)	2.60	(2.3, 5.2)	1.28 (0.43)	1.20	(0.9, 2.0)	-2.08 (1.27)	-1.70	(-4.2, -1.0)
Highest Value ^e	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	4.14 (1.57)	4.00	(2.1, 7.2)	0.87 (1.08)	0.70	(-0.4, 3.0)
Lowest Value ^e	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	1.64 (0.91)	1.20	(0.6, 3.0)	-1.63 (1.35)	-1.40	(-4.6, 0.3)
Last Assessment ^e	11	3.26 (0.97)	2.90	(2.1, 5.2)	1.75 (1.10)	1.20	(0.6, 3.8)	-1.51 (1.43)	-1.30	(-4.6, 0.5)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.7.4.1.GR_N006
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	N ^a	Renal Evaluable Population (N=39)								
		Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Age ≥65 years										
Pre-MTX IV ^c	7	1.07 (0.33)	1.10	(0.7, 1.6)						
Baseline ^d	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)						
1 st Post Glucarpidase	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	4.49 (1.68)	3.90	(2.9, 7.4)	0.50 (0.54)	0.40	(-0.2, 1.3)
Day 2	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	4.49 (1.68)	3.90	(2.9, 7.4)	0.50 (0.54)	0.40	(-0.2, 1.3)
Day 3	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	4.14 (1.12)	4.00	(2.8, 5.5)	0.16 (1.51)	0.10	(-1.4, 3.1)
Day 4	6	3.85 (1.73)	3.50	(2.1, 6.9)	4.28 (1.78)	3.45	(2.9, 7.2)	0.43 (2.41)	-0.05	(-1.6, 5.1)
Day 5	6	3.85 (1.73)	3.50	(2.1, 6.9)	4.58 (2.28)	3.75	(2.9, 8.8)	0.73 (3.02)	0.05	(-1.5, 6.7)
Day 6	5	3.24 (0.97)	3.10	(2.1, 4.5)	4.44 (2.87)	3.10	(2.8, 9.5)	1.20 (3.52)	0.10	(-1.4, 7.4)
Day 7	5	3.24 (0.97)	3.10	(2.1, 4.5)	4.66 (3.29)	3.50	(2.7, 10.5)	1.42 (3.92)	-0.10	(-1.0, 8.4)
Day 8	4	3.08 (1.03)	2.85	(2.1, 4.5)	4.18 (3.29)	2.65	(2.3, 9.1)	1.10 (4.06)	-0.20	(-2.2, 7.0)
Day 9	2	3.55 (1.34)	3.55	(2.6, 4.5)	2.55 (0.21)	2.55	(2.4, 2.7)	-1.00 (1.56)	-1.00	(-2.1, 0.1)
Day 10	3	3.67 (0.97)	3.90	(2.6, 4.5)	2.60 (0.53)	2.80	(2.0, 3.0)	-1.07 (1.36)	-0.90	(-2.5, 0.2)
Day 15	4	4.48 (1.80)	4.20	(2.6, 6.9)	1.85 (0.44)	1.95	(1.3, 2.2)	-2.63 (2.06)	-2.45	(-5.2, -0.4)
Day 22	1	4.50 (-)	4.50	(4.5, 4.5)	1.20 (-)	1.20	(1.2, 1.2)	-3.30 (-)	-3.30	(-3.3, -3.3)
Highest Value ^e	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	5.59 (2.66)	4.90	(3.0, 10.5)	1.60 (3.02)	0.50	(-0.1, 8.4)
Lowest Value ^e	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	2.33 (1.53)	2.00	(0.8, 5.1)	-1.66 (2.25)	-1.80	(-5.2, 1.3)
Last Assessment ^e	7	3.99 (1.62)	3.90	(2.1, 6.9)	3.14 (3.00)	2.00	(0.8, 9.1)	-0.84 (3.92)	-1.80	(-5.2, 7.0)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.7.4.1.GR_N006
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Renal Evaluable Population
Target Population (Narrow)

Time Point	N ^a	Renal Evaluable Population (N=39)								
		Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Overall										
Pre-MTX IV ^c	39	0.71 (0.30)	0.70	(0.2, 1.6)						
Baseline ^d	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)						
1 st Post Glucarpidase	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	2.83 (1.69)	2.50	(0.5, 7.4)	0.25 (0.61)	0.00	(-0.4, 2.2)
Day 2	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	2.83 (1.69)	2.50	(0.5, 7.4)	0.25 (0.61)	0.00	(-0.4, 2.2)
Day 3	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	2.70 (1.63)	2.40	(0.5, 6.3)	0.12 (1.04)	-0.10	(-1.6, 3.3)
Day 4	37	2.54 (1.39)	2.40	(0.5, 6.9)	2.69 (1.81)	2.40	(0.4, 7.2)	0.15 (1.37)	-0.13	(-1.8, 5.1)
Day 5	37	2.56 (1.38)	2.40	(0.5, 6.9)	2.66 (1.96)	2.00	(0.4, 8.8)	0.10 (1.64)	-0.20	(-2.4, 6.7)
Day 6	34	2.51 (1.18)	2.45	(0.5, 5.2)	2.57 (2.03)	1.85	(0.3, 9.5)	0.06 (1.80)	-0.20	(-2.9, 7.4)
Day 7	32	2.54 (1.21)	2.50	(0.5, 5.2)	2.55 (2.23)	2.00	(0.4, 10.5)	0.02 (2.04)	-0.35	(-3.3, 8.4)
Day 8	26	2.50 (1.24)	2.50	(0.5, 5.2)	2.35 (2.22)	1.85	(0.3, 9.1)	-0.15 (2.09)	-0.50	(-3.3, 7.0)
Day 9	23	2.48 (1.26)	2.30	(0.5, 5.2)	1.76 (1.54)	1.20	(0.3, 6.4)	-0.72 (1.43)	-0.80	(-3.4, 3.0)
Day 10	21	2.65 (1.19)	2.50	(0.9, 5.2)	1.67 (1.09)	1.60	(0.5, 5.0)	-0.98 (1.30)	-0.80	(-3.6, 2.5)
Day 11	13	2.52 (1.19)	2.40	(1.1, 5.2)	1.48 (1.03)	1.10	(0.6, 4.5)	-1.04 (1.30)	-0.90	(-3.7, 2.0)
Day 15	22	2.75 (1.55)	2.50	(0.7, 6.9)	1.30 (0.80)	1.05	(0.4, 3.4)	-1.45 (1.42)	-0.90	(-5.2, 0.4)
Day 22	11	2.74 (1.40)	2.50	(0.7, 5.2)	1.04 (0.44)	1.00	(0.3, 2.0)	-1.70 (1.16)	-1.40	(-4.2, -0.4)
Highest Value ^e	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	3.20 (2.25)	2.50	(0.5, 10.5)	0.62 (1.58)	0.10	(-0.4, 8.4)
Lowest Value ^e	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	1.28 (1.02)	0.80	(0.3, 5.1)	-1.29 (1.34)	-1.10	(-5.2, 1.3)
Last Assessment ^e	39	2.58 (1.41)	2.40	(0.5, 6.9)	1.48 (1.62)	0.90	(0.3, 9.1)	-1.09 (1.86)	-1.00	(-5.2, 7.0)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Patients with at Least One Event	33 (84.6)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	30 (76.9)
Gastrointestinal Disorders	20 (51.3)
Nausea	14 (35.9)
Vomiting	12 (30.8)
Diarrhoea	9 (23.1)
Stomatitis	8 (20.5)
Abdominal Pain	5 (12.8)
Constipation	2 (5.1)
Abdominal Discomfort	1 (2.6)
Abdominal Distension	1 (2.6)
Abdominal Pain Upper	1 (2.6)
Dysphagia	1 (2.6)
Oral Pain	1 (2.6)
Paraesthesia Oral	1 (2.6)
Renal and Urinary Disorders	20 (51.3)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population
Preferred Term	with Follow-up
	(N=39)
	n (%)
Renal Disorder	19 (48.7)
Nephrolithiasis	1 (2.6)
Investigations	17 (43.6)
Neutrophil Count Abnormal	6 (15.4)
Alanine Aminotransferase Abnormal	4 (10.3)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	3 (7.7)
Haemoglobin Decreased	2 (5.1)
Platelet Count Decreased	2 (5.1)
White Blood Cell Count Decreased	2 (5.1)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (2.6)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (2.6)
Blood Albumin Abnormal	1 (2.6)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (2.6)
Blood Bilirubin Increased	1 (2.6)
Blood Creatine Abnormal	1 (2.6)
Blood Creatinine Abnormal	1 (2.6)
Blood Phosphorus Increased	1 (2.6)
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1 (2.6)
Body Temperature Increased	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population with Follow-up (N=39)
Preferred Term	n (%)
Brain Scan Abnormal	1 (2.6)
Echocardiogram Abnormal	1 (2.6)
Gallop Rhythm Present	1 (2.6)
Haematology Test Abnormal	1 (2.6)
Haemoglobin Abnormal	1 (2.6)
Prothrombin Time Prolonged	1 (2.6)
Weight Increased	1 (2.6)
White Blood Cell Count Increased	1 (2.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	12 (30.8)
Anaemia	6 (15.4)
Neutropenia	5 (12.8)
Platelet Disorder	5 (12.8)
Thrombocytopenia	3 (7.7)
White Blood Cell Disorder	2 (5.1)
Bone Marrow Failure	1 (2.6)
Febrile Neutropenia	1 (2.6)
Pancytopenia	1 (2.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	12 (30.8)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population with Follow-up (N=39)
Preferred Term	n (%)
Mucosal Inflammation	3 (7.7)
Oedema	3 (7.7)
Pyrexia	3 (7.7)
Pain	2 (5.1)
Asthenia	1 (2.6)
Chills	1 (2.6)
Death	1 (2.6)
Fatigue	1 (2.6)
Feeling Hot	1 (2.6)
Gait Disturbance	1 (2.6)
Multi-Organ Failure	1 (2.6)
Oedema Peripheral	1 (2.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	11 (28.2)
Hypokalaemia	4 (10.3)
Decreased Appetite	2 (5.1)
Hyperphosphataemia	2 (5.1)
Hyperuricaemia	2 (5.1)
Hypocalcaemia	2 (5.1)
Hyponatraemia	2 (5.1)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Dehydration	1 (2.6)
Hypercalcaemia	1 (2.6)
Hypoalbuminaemia	1 (2.6)
Hypomagnesaemia	1 (2.6)
Nervous System Disorders	8 (20.5)
Dizziness	2 (5.1)
Headache	2 (5.1)
Somnolence	2 (5.1)
Tremor	2 (5.1)
Dysgeusia	1 (2.6)
Lethargy	1 (2.6)
Nervous System Disorder	1 (2.6)
Paraesthesia	1 (2.6)
Speech Disorder	1 (2.6)
Infections and Infestations	6 (15.4)
Candidiasis	1 (2.6)
Catheter Site Cellulitis	1 (2.6)
Pneumonia	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Sepsis	1 (2.6)
Sinusitis	1 (2.6)
Urinary Tract Infection	1 (2.6)
Urinary Tract Infection Enterococcal	1 (2.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	6 (15.4)
Cough	2 (5.1)
Pleural Effusion	2 (5.1)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (2.6)
Aspiration	1 (2.6)
Lung Infiltration	1 (2.6)
Oropharyngeal Pain	1 (2.6)
Respiratory Failure	1 (2.6)
Vascular Disorders	6 (15.4)
Hypertension	3 (7.7)
Flushing	2 (5.1)
Deep Vein Thrombosis	1 (2.6)
Hypotension	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (12.8)
Rash	3 (7.7)
Photosensitivity Reaction	1 (2.6)
Pruritus	1 (2.6)
Skin Disorder	1 (2.6)
Psychiatric Disorders	3 (7.7)
Anxiety	2 (5.1)
Agitation	1 (2.6)
Insomnia	1 (2.6)
Cardiac Disorders	1 (2.6)
Cardiac Failure	1 (2.6)
Eye Disorders	1 (2.6)
Vision Blurred	1 (2.6)
Surgical and Medical Procedures	1 (2.6)
Packed Red Blood Cell Transfusion	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Not Coded	1 (2.6)
Not Coded	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1a_sum.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

	Safety Population with Follow-up Data (N=39) n (%)
Patients with at Least One Adverse Event	33 (84.6)
Maximum Grade	
Grade \leq 2	8 (20.5)
Grade \geq 3	24 (61.5)
Unknown ^a	1 (2.6)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	16 (41.0)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	6 (15.4)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Adverse Event	2 (5.1)
Maximum Grade	
Grade \leq 2	0
Grade \geq 3	1 (2.6)
Unknown ^a	1 (2.6)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Serious Adverse Event	0

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this row.

Note: A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Patients with at Least One Event	33 (84.6)
Gastrointestinal Disorders	20 (51.3)
Nausea	14 (35.9)
Vomiting	12 (30.8)
Diarrhoea	9 (23.1)
Stomatitis	8 (20.5)
Abdominal Pain	5 (12.8)
Constipation	2 (5.1)
Abdominal Discomfort	1 (2.6)
Abdominal Distension	1 (2.6)
Abdominal Pain Upper	1 (2.6)
Dysphagia	1 (2.6)
Oral Pain	1 (2.6)
Paraesthesia Oral	1 (2.6)
Renal and Urinary Disorders	20 (51.3)
Renal Disorder	19 (48.7)
Nephrolithiasis	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Investigations	17 (43.6)
Neutrophil Count Abnormal	6 (15.4)
Alanine Aminotransferase Abnormal	4 (10.3)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	3 (7.7)
Haemoglobin Decreased	2 (5.1)
Platelet Count Decreased	2 (5.1)
White Blood Cell Count Decreased	2 (5.1)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (2.6)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (2.6)
Blood Albumin Abnormal	1 (2.6)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (2.6)
Blood Bilirubin Increased	1 (2.6)
Blood Creatine Abnormal	1 (2.6)
Blood Creatinine Abnormal	1 (2.6)
Blood Phosphorus Increased	1 (2.6)
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1 (2.6)
Body Temperature Increased	1 (2.6)
Brain Scan Abnormal	1 (2.6)
Echocardiogram Abnormal	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Gallop Rhythm Present	1 (2.6)
Haematology Test Abnormal	1 (2.6)
Haemoglobin Abnormal	1 (2.6)
Prothrombin Time Prolonged	1 (2.6)
Weight Increased	1 (2.6)
White Blood Cell Count Increased	1 (2.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	12 (30.8)
Anaemia	6 (15.4)
Neutropenia	5 (12.8)
Platelet Disorder	5 (12.8)
Thrombocytopenia	3 (7.7)
White Blood Cell Disorder	2 (5.1)
Bone Marrow Failure	1 (2.6)
Febrile Neutropenia	1 (2.6)
Pancytopenia	1 (2.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	12 (30.8)
Mucosal Inflammation	3 (7.7)
Oedema	3 (7.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Pyrexia	3 (7.7)
Pain	2 (5.1)
Asthenia	1 (2.6)
Chills	1 (2.6)
Death	1 (2.6)
Fatigue	1 (2.6)
Feeling Hot	1 (2.6)
Gait Disturbance	1 (2.6)
Multi-Organ Failure	1 (2.6)
Oedema Peripheral	1 (2.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	11 (28.2)
Hypokalaemia	4 (10.3)
Decreased Appetite	2 (5.1)
Hyperphosphataemia	2 (5.1)
Hyperuricaemia	2 (5.1)
Hypocalcaemia	2 (5.1)
Hyponatraemia	2 (5.1)
Dehydration	1 (2.6)
Hypercalcaemia	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Hypoalbuminaemia	1 (2.6)
Hypomagnesaemia	1 (2.6)
Nervous System Disorders	8 (20.5)
Dizziness	2 (5.1)
Headache	2 (5.1)
Somnolence	2 (5.1)
Tremor	2 (5.1)
Dysgeusia	1 (2.6)
Lethargy	1 (2.6)
Nervous System Disorder	1 (2.6)
Paraesthesia	1 (2.6)
Speech Disorder	1 (2.6)
Infections and Infestations	6 (15.4)
Candidiasis	1 (2.6)
Catheter Site Cellulitis	1 (2.6)
Pneumonia	1 (2.6)
Sepsis	1 (2.6)
Sinusitis	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Urinary Tract Infection	1 (2.6)
Urinary Tract Infection Enterococcal	1 (2.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	6 (15.4)
Cough	2 (5.1)
Pleural Effusion	2 (5.1)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (2.6)
Aspiration	1 (2.6)
Lung Infiltration	1 (2.6)
Oropharyngeal Pain	1 (2.6)
Respiratory Failure	1 (2.6)
Vascular Disorders	6 (15.4)
Hypertension	3 (7.7)
Flushing	2 (5.1)
Deep Vein Thrombosis	1 (2.6)
Hypotension	1 (2.6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (12.8)
Rash	3 (7.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.1ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class	Safety Population with Follow-up (N=39)
Preferred Term	n (%)
Photosensitivity Reaction	1 (2.6)
Pruritus	1 (2.6)
Skin Disorder	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Events with unknown onset date, but related to glucarpidase are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)															
	Grade, n (%)															
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown								
Patients with at Least One Event	2 (5.1)	6 (15.4)	8 (20.5)	14 (35.9)	2 (5.1)	1 (2.6)	24 (61.5)	27 (69.2)								
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	2 (5.1)	5 (12.8)	7 (17.9)	13 (33.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	22 (56.4)	25 (64.1)								
Gastrointestinal Disorders	6 (15.4)	9 (23.1)	4 (10.3)	0	0	1 (2.6)	4 (10.3)	7 (17.9)								
Nausea	7 (17.9)	3 (7.7)	2 (5.1)	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	4 (10.3)								
Vomiting	6 (15.4)	3 (7.7)	2 (5.1)	0	0	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (10.3)								
Diarrhoea	7 (17.9)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0								
Stomatitis	0	6 (15.4)	2 (5.1)	0	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)								
Abdominal Pain	4 (10.3)	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)								
Constipation	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0								
Abdominal Discomfort	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)								

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)									
	Grade, n (%)									
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
Abdominal Distension	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Abdominal Pain Upper	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dysphagia	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Oral Pain	0	0	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	
Paraesthesia Oral	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	
Renal and Urinary Disorders	2 (5.1)	6 (15.4)	8 (20.5)	3 (7.7)	0	1 (2.6)	11 (28.2)	12 (30.8)		
Renal Disorder	2 (5.1)	6 (15.4)	8 (20.5)	3 (7.7)	0	0	11 (28.2)	11 (28.2)		
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Investigations	0	2 (5.1)	3 (7.7)	9 (23.1)	0	3 (7.7)	12 (30.8)	15 (38.5)		
Neutrophil Count Abnormal	0	1 (2.6)	0	5 (12.8)	0	0	5 (12.8)	5 (12.8)		
Alanine Aminotransferase Abnormal	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0	4 (10.3)	4 (10.3)		
Aspartate Aminotransferase Abnormal	0	0	3 (7.7)	0	0	0	3 (7.7)	3 (7.7)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)												
	Grade, n (%)												
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown					
Haemoglobin Decreased	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)					
Platelet Count Decreased	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)					
White Blood Cell Count Decreased	0	0	0	2 (5.1)	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)					
Alanine Aminotransferase Increased	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0					
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0					
Blood Albumin Abnormal	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0					
Blood Bilirubin Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)					
Blood Bilirubin Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0					
Blood Creatine Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)					
Blood Creatinine Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)					
Blood Phosphorus Increased	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)					
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)					
Body Temperature Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0					
Brain Scan Abnormal	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)					

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Echocardiogram Abnormal	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Gallop Rhythm Present	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Haematology Test Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Haemoglobin Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Prothrombin Time Prolonged	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Weight Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0		0	0	
White Blood Cell Count Increased	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (10.3)	5 (12.8)	0	0	9 (23.1)	9	(23.1)	9	9	(23.1)
Anaemia	0	1 (2.6)	4 (10.3)	1 (2.6)	0	0	5 (12.8)	5	(12.8)	5	5	(12.8)
Neutropenia	0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.7)	0	0	4 (10.3)	4	(10.3)	4	4	(10.3)
Platelet Disorder	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (5.1)	2	(5.1)	2	2	(5.1)
Thrombocytopenia	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0		0	0	
White Blood Cell Disorder	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	1	(2.6)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)														
	Grade, n (%)														
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		≥ 3 or Unknown		
Bone Marrow Failure	0	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)		
Febrile Neutropenia	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)		
Pancytopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)		
General Disorders and Administration Site Conditions	4	(10.3)	1	(2.6)	2	(5.1)	0	2	(5.1)	3	(7.7)	4	(10.3)	9	(23.1)
Mucosal Inflammation	1	(2.6)	2	(5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Oedema	1	(2.6)	0	0	0	0	0	0	2	(5.1)	0	2	(5.1)		
Pyrexia	2	(5.1)	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)		
Pain	1	(2.6)	0	1	(2.6)	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)		
Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)		
Chills	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)		
Death	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)	1	(2.6)		
Fatigue	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Feeling Hot	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Gait Disturbance	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Multi-Organ Failure	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Oedema Peripheral	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	4 (10.3)	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	0	1 (2.6)	4 (10.3)	6 (15.4)				
Hypokalaemia	2 (5.1)	0	2 (5.1)	0	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)			2 (5.1)	
Decreased Appetite	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1 (2.6)	
Hyperphosphataemia	0	0	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)			2 (5.1)	
Hyperuricaemia	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)			2 (5.1)	
Hypocalcaemia	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0			0	
Hyponatraemia	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0			0	
Dehydration	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			1 (2.6)	
Hypercalcaemia	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0			0	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)									
	Grade, n (%)									
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
Hypoalbuminaemia	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypomagnesaemia	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Nervous System Disorders	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	3 (7.7)	2 (5.1)	6 (15.4)		
Dizziness	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)		
Headache	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (5.1)		
Somnolence	0	0	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)		
Tremor	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Dysgeusia	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Lethargy	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Nervous System Disorder	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)		
Paraesthesia	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (2.6)		
Speech Disorder	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Infections and Infestations	0	0	1 (2.6)	0	0	5 (12.8)	1 (2.6)	6	15.4			
Candidiasis	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Catheter Site Cellulitis	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Pneumonia	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Sepsis	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Sinusitis	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Urinary Tract Infection	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)	
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	4	(10.3)			
Cough	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Pleural Effusion	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			
Acute Respiratory Distress Syndrome	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)	
Aspiration	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1	(2.6)			

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown				
Lung Infiltration	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)				
Oropharyngeal Pain	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)				
Respiratory Failure	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)				
Vascular Disorders	0	0	4 (10.3)	0	0	2 (5.1)	4 (10.3)	6 (15.4)				
Hypertension	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)				
Flushing	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)				
Deep Vein Thrombosis	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)				
Hypotension	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)				
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (5.1)	1 (2.6)	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)				
Rash	1 (2.6)	0	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)				
Photosensitivity Reaction	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0				
Pruritus	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0				

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)									
	Grade, n (%)									
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
Skin Disorder	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0		
Psychiatric Disorders	2 (5.1)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Anxiety	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0		
Agitation	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0		
Insomnia	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Cardiac Disorders	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Cardiac Failure	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Eye Disorders	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0		
Vision Blurred	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0		
Surgical and Medical Procedures	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2a.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events
by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)									
	Grade, n (%)									
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	≥ 3	≥ 3 or Unknown		
Packed Red Blood Cell Transfusion	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)		
Not Coded	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)		
Not Coded	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)		

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)															
	Grade, n (%)															
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		\geq 3		\geq 3 or Unknown	
Patients with at Least One Event	2	(5.1)	6	(15.4)	8	(20.5)	14	(35.9)	2	(5.1)	1	(2.6)	24	(61.5)	27	(69.2)
Gastrointestinal Disorders	6	(15.4)	9	(23.1)	4	(10.3)	0		0		1	(2.6)	4	(10.3)	7	(17.9)
Nausea	7	(17.9)	3	(7.7)	2	(5.1)	0		0		2	(5.1)	2	(5.1)	4	(10.3)
Vomiting	6	(15.4)	3	(7.7)	2	(5.1)	0		0		1	(2.6)	2	(5.1)	4	(10.3)
Diarrhoea	7	(17.9)	2	(5.1)	0		0		0		0		0		0	
Stomatitis	0		6	(15.4)	2	(5.1)	0		0		0		2	(5.1)	2	(5.1)
Abdominal Pain	4	(10.3)	0		1	(2.6)	0		0		0		1	(2.6)	1	(2.6)
Constipation	2	(5.1)	0		0		0		0		0		0		0	
Abdominal Discomfort	0		0		0		0		0		1	(2.6)	0		1	(2.6)
Abdominal Distension	1	(2.6)	0		0		0		0		0		0		0	
Abdominal Pain Upper	1	(2.6)	0		0		0		0		0		0		0	
Dysphagia	0		1	(2.6)	0		0		0		0		0		0	
Oral Pain	0		0		1	(2.6)	0		0		0		1	(2.6)	1	(2.6)
Paraesthesia Oral	0		0		0		0		0		1	(2.6)	0		1	(2.6)
Renal and Urinary Disorders	2	(5.1)	6	(15.4)	8	(20.5)	3	(7.7)	0		1	(2.6)	11	(28.2)	12	(30.8)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)														
	Grade, n (%)														
	1		2		3		4		5		Unknown ^a		\geq 3 or Unknown		
Renal Disorder	2	(5.1)	6	(15.4)	8	(20.5)	3	(7.7)	0	0	11	(28.2)	11	(28.2)	
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)	
Investigations	0	2	(5.1)	3	(7.7)	9	(23.1)	0	3	(7.7)	12	(30.8)	15	(38.5)	
Neutrophil Count Abnormal	0	1	(2.6)	0	5	(12.8)	0	0	5	(12.8)	5	(12.8)	5	(12.8)	
Alanine Aminotransferase Abnormal	0	0	2	(5.1)	2	(5.1)	0	0	4	(10.3)	4	(10.3)	4	(10.3)	
Aspartate Aminotransferase Abnormal	0	0	3	(7.7)	0	0	0	0	3	(7.7)	3	(7.7)	3	(7.7)	
Haemoglobin Decreased	1	(2.6)	0	0	1	(2.6)	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
Platelet Count Decreased	1	(2.6)	0	0	1	(2.6)	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
White Blood Cell Count Decreased	0	0	0	2	(5.1)	0	0	0	2	(5.1)	2	(5.1)	2	(5.1)	
Alanine Aminotransferase Increased	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Aspartate Aminotransferase Increased	1	(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Blood Albumin Abnormal	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Blood Bilirubin Abnormal	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
Blood Bilirubin Increased	1	(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Blood Creatine Abnormal	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
Blood Creatinine Abnormal	0	0	1	(2.6)	0	0	0	0	0	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
Blood Phosphorus Increased	0	0	0	0	0	0	0	1	(2.6)	0	1	(2.6)	1	(2.6)	

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)										
	Grade, n (%)										
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown			
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			
Body Temperature Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0			
Brain Scan Abnormal	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			
Echocardiogram Abnormal	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			
Gallop Rhythm Present	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			
Haematology Test Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			
Haemoglobin Abnormal	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			
Prothrombin Time Prolonged	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			
Weight Increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0			
White Blood Cell Count Increased	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (10.3)	5 (12.8)	0	0	9 (23.1)	9 (23.1)			
Anaemia	0	1 (2.6)	4 (10.3)	1 (2.6)	0	0	5 (12.8)	5 (12.8)			
Neutropenia	0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.7)	0	0	4 (10.3)	4 (10.3)			
Platelet Disorder	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)			
Thrombocytopenia	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0			
White Blood Cell Disorder	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			
Bone Marrow Failure	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Febrile Neutropenia	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1	(2.6)	1	(2.6)
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (10.3)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	2 (5.1)	3 (7.7)	4 (10.3)	9 (23.1)				
Mucosal Inflammation	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0			0	
Oedema	1 (2.6)	0	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)			2	(5.1)
Pyrexia	2 (5.1)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
Pain	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			1	(2.6)
Asthenia	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
Chills	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
Death	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)			1	(2.6)
Fatigue	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			1	(2.6)
Feeling Hot	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
Gait Disturbance	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)
Multi-Organ Failure	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)			1	(2.6)
Oedema Peripheral	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)			1	(2.6)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)														
	Grade, n (%)														
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown							
Metabolism and Nutrition Disorders	4	(10.3)	2	(5.1)	3	(7.7)	1	(2.6)	0	1	(2.6)	4	(10.3)	6	(15.4)
Hypokalaemia	2	(5.1)	0		2	(5.1)	0		0	0		2	(5.1)	2	(5.1)
Decreased Appetite	1	(2.6)	0		0		0		0	1	(2.6)	0		1	(2.6)
Hyperphosphataemia	0		0		0		0		0	2	(5.1)	0		2	(5.1)
Hyperuricaemia	0		0		0		1	(2.6)	0	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(5.1)
Hypocalcaemia	0		2	(5.1)	0		0		0	0		0		0	
Hyponatraemia	2	(5.1)	0		0		0		0	0		0		0	
Dehydration	0		0		1	(2.6)	0		0	0		1	(2.6)	1	(2.6)
Hypercalcaemia	1	(2.6)	0		0		0		0	0		0		0	
Hypoalbuminaemia	0		1	(2.6)	0		0		0	0		0		0	
Hypomagnesaemia	1	(2.6)	0		0		0		0	0		0		0	
Nervous System Disorders	1	(2.6)	2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	3	(7.7)	2	(5.1)	6	(15.4)
Dizziness	1	(2.6)	0		1	(2.6)	0		0	0		1	(2.6)	1	(2.6)
Headache	0		1	(2.6)	0		0		0	1	(2.6)	0		2	(5.1)
Somnolence	0		0		0		0		0	2	(5.1)	0		2	(5.1)
Tremor	0		1	(2.6)	0		0		0	1	(2.6)	0		1	(2.6)
Dysgeusia	0		0		0		0		0	1	(2.6)	0		1	(2.6)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)											
	Grade, n (%)											
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown				
Lethargy	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Nervous System Disorder	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Paraesthesia	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Speech Disorder	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	4 (10.3)	0	4 (10.3)	0	6 (15.4)
Cough	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Pleural Effusion	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Acute Respiratory Distress Syndrome	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Aspiration	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Lung Infiltration	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Oropharyngeal Pain	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Respiratory Failure	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Vascular Disorders	0	0	4 (10.3)	0	0	2 (5.1)	4 (10.3)	6 (15.4)	0	6 (15.4)	0	6 (15.4)
Hypertension	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)
Flushing	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.2ap.GR_N006
Summary of Reported Adverse Events \geq Grade 3 or Unknown occurring in \geq 5% of Patients by System Organ Class, Preferred Term and Grade
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up Data (N=39)										
	Grade, n (%)										
	1	2	3	4	5	Unknown ^a	\geq 3	\geq 3 or Unknown			
Deep Vein Thrombosis	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			
Hypotension	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)			

^a Only patients with unknown grade for all events appear in this column.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

A patient with multiple CTC grades for the same AEs is only counted once under the maximum rating.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.4a.GR_N006
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Patients with at Least One Event	16 (41.0)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^a	15 (38.5)
Investigations	9 (23.1)
Neutrophil Count Abnormal	5 (12.8)
Alanine Aminotransferase Abnormal	2 (5.1)
White Blood Cell Count Decreased	2 (5.1)
Haemoglobin Decreased	1 (2.6)
Platelet Count Decreased	1 (2.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (12.8)
Neutropenia	3 (7.7)
Anaemia	1 (2.6)
Bone Marrow Failure	1 (2.6)
Platelet Disorder	1 (2.6)
White Blood Cell Disorder	1 (2.6)
Renal and Urinary Disorders	3 (7.7)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.4a.GR_N006
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Renal Disorder	3 (7.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (5.1)
Death	1 (2.6)
Multi-Organ Failure	1 (2.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (2.6)
Hyperuricaemia	1 (2.6)
Nervous System Disorders	1 (2.6)
Nervous System Disorder	1 (2.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (2.6)
Cough	1 (2.6)
Oropharyngeal Pain	1 (2.6)

^a Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Events that were known to have started prior to the first dose of glucarpidase but did not worsen, or non-glucarpidase related events that started more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded from the summary. Events with unknown onset date are included in the summary.

Table 14.8.4ap.GR_N006
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
Patients with at Least One Event	16 (41.0)
Investigations	9 (23.1)
Neutrophil Count Abnormal	5 (12.8)
Alanine Aminotransferase Abnormal	2 (5.1)
White Blood Cell Count Decreased	2 (5.1)
Haemoglobin Decreased	1 (2.6)
Platelet Count Decreased	1 (2.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (12.8)
Neutropenia	3 (7.7)
Anaemia	1 (2.6)
Bone Marrow Failure	1 (2.6)
Platelet Disorder	1 (2.6)
White Blood Cell Disorder	1 (2.6)
Renal and Urinary Disorders	3 (7.7)
Renal Disorder	3 (7.7)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

All events with outcome of "death due to event" are included in the summary.

Table 14.8.4ap.GR_N006
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Safety Population with Follow-up (N=39) n (%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (5.1)
Death	1 (2.6)
Multi-Organ Failure	1 (2.6)

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

All events with outcome of "death due to event" are included in the summary.

Table 1.4.7.GR_N006
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=50) n (%)	Target Population ^a (N=39) n (%)
Patients with at Least One Event	6 (12.0)	6 (15.4)
General Disorders and Administration Site Conditions	6 (12.0)	6 (15.4)
Death	3 (6.0)	3 (7.7)
Disease Progression	2 (4.0)	2 (5.1)
Multi-Organ Failure	1 (2.0)	1 (2.6)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 14.8.7.1.GR_N006
Summary of Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=39)						
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)			Second or Later Dose of Glucarpidase # n (%)		Any dose of Glucarpidase # n (%)	
Patients with at Least One Event	6	1	(2.6)	0	0	8	2 (5.1)
Hypersensitivity Type I	6	1	(2.6)	0	0	8	2 (5.1)
Flushing	1	1	(2.6)	0	0	2	2 (5.1)
Feeling Hot	1	1	(2.6)	0	0	1	1 (2.6)
Headache	1	1	(2.6)	0	0	1	1 (2.6)
Paraesthesia	2	1	(2.6)	0	0	2	1 (2.6)
Paraesthesia Oral	1	1	(2.6)	0	0	1	1 (2.6)
Rash	0	0		0	0	1	1 (2.6)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0		0	0	0	0

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency ; preferred terms are sorted within the type of reaction in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Patients with unknown AE onset date are counted in the any dose of glucarpidase column, but not counted towards specific dose of glucarpidase.

Table 14.8.7.2.GR_N006
Summary of Maximum Grade of 3 and Above Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=39)								
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)			Second or Later Dose of Glucarpidase # n (%)			Any dose of Glucarpidase # n (%)		
Patients with at Least One Event	1	1	(2.6)	0	0		1	1	(2.6)
Hypersensitivity Type I	1	1	(2.6)	0	0		1	1	(2.6)
Flushing	1	1	(2.6)	0	0		1	1	(2.6)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	0	0		0	0		0	0	

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency ; preferred terms are sorted within the type of reaction in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Patients with unknown AE onset date are counted in the any dose of glucarpidase column, but not counted towards specific dose of glucarpidase.

Table 14.8.7.2a.GR_N006
Summary of Maximum Grade of 2 and Below Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=39)					
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)		Second or Later Dose of Glucarpidase # n (%)		Any dose of Glucarpidase # n (%)	
Patients with at Least One Event	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0	0	0

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency ; preferred terms are sorted within the type of reaction in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Patients with unknown AE onset date are counted in the any dose of glucarpidase column, but not counted towards specific dose of glucarpidase.

Table 14.8.7.2b.GR_N006
Summary of Serious Reported Glucarpidase Adverse Events Associated with Potential Hypersensitivity
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

Reaction Type Preferred Term	Safety Population with Follow-Up (N=39)					
	Initial dose of Glucarpidase # n (%)		Second or Later Dose of Glucarpidase # n (%)		Any dose of Glucarpidase # n (%)	
Patients with at Least One Event	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0	0	0

Note: All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency ; preferred terms are sorted within the type of reaction in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Patients with unknown AE onset date are counted in the any dose of glucarpidase column, but not counted towards specific dose of glucarpidase.

Table 1.5.GR_N006
Summary of Deaths
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-006

	Main Safety (N=50) n (%)	Target Population (N=39) n (%)
All Deaths	6 (12.0)	6 (15.4)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	2 (4.0)	2 (5.1)
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	4 (8.0)	4 (10.3)
Unknown	0	0

Table 14.1.1.1.GR
Study Populations and Patient Disposition
Target Population (Narrow)

Disposition	Treatment Group, n (%)		
	Arm A	Arm B	All Patients
Number of Patients			
Screened (patients who signed informed consent)	9 (100.0)	0	9 (100.0)
Screened Failed	0	0	0
Inclusion Criteria	0	0	0
Exclusion Criteria	0	0	0
Exemption	0	0	0
Enrolled	9 (100.0)	0	9 (100.0)
Enrolled but Not Treated	0	0	0
Populations			
Safety Population ^a	9 (100.0)	0	9 (100.0)
PK Population ^b	6 (66.7)	0	6 (66.7)
Antibody Population ^c	7 (77.8)	0	7 (77.8)
Completed Study	8 (88.9)	0	8 (88.9)
Premature Discontinued	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Adverse Event	0	0	0
Protocol Violation	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Patient Withdrew Consent	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

^a Safety population includes all patients who received glucarpidase (Arm A) or first LV dose after MTX (Arm B)

^b PK population includes patients who have plasma (6S)-LV, (6R)-LV, (6S)-5MeTHF, and (6R)-5MeTHF concentration-time data and do not have significant protocol violations up through to the last PK sample.

^c Antibody population includes all treated patients who have at least one post-glucarpidase follow-up antibody test results.

Note: Percentages are based on the number of patients in the safety population in each treatment group.

Table 14.1.1.2.GR
Patient Disposition by Site
Target Population (Narrow)

Site Number	All Screened (N=9)	Treatment Group, n (%)							
		Safety Population				PK Population			
		Arm A (N=9)		Arm B (N=0)		Arm A (N=6)		Arm B (N=0)	
		Treated	Completed Study	Treated	Completed Study	Treated	Completed Study	Treated	Completed Study
Site 12	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Site 13	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (33.3)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
Site 16	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Site 17	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Site 24	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Site 29	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
All Sites	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)	0	0

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Age (years)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	28.7 (23.98)		28.7 (23.98)	24.7 (13.66)		24.7 (13.66)
Median	18.0		18.0	18.5		18.5
Min, Max	10, 84		10, 84	12, 43		12, 43
Age Group (years), n (%)						
<12	1 (11.1)		1 (11.1)	0		0
≥ 12 to <18	3 (33.3)		3 (33.3)	2 (33.3)		2 (33.3)
≥ 18 to <65	4 (44.4)		4 (44.4)	4 (66.7)		4 (66.7)
≥ 65	1 (11.1)		1 (11.1)	0		0
Gender, n (%)						
Male	5 (55.6)		5 (55.6)	5 (83.3)		5 (83.3)
Female	4 (44.4)		4 (44.4)	1 (16.7)		1 (16.7)

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Weight (kg)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	83.86 (31.53)		83.86 (31.53)	85.90 (28.28)		85.90 (28.28)
Median	86.50		86.50	95.40		95.40
Min, Max	34.8, 122.8		34.8, 122.8	36.0, 108.8		36.0, 108.8
Height (cm)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	168.33 (16.34)		168.33 (16.34)	173.17 (14.97)		173.17 (14.97)
Median	168.00		168.00	174.00		174.00
Min, Max	140.0, 190.0		140.0, 190.0	152.0, 190.0		152.0, 190.0
BMI^a (kg/m²)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	28.65 (8.42)		28.65 (8.42)	28.07 (7.72)		28.07 (7.72)
Median	28.89		28.89	28.24		28.24
Min, Max	15.6, 40.6		15.6, 40.6	15.6, 38.1		15.6, 38.1

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
BSA^b (m²)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	1.95 (0.48)		1.95 (0.48)	2.01 (0.43)		2.01 (0.43)
Median	2.12		2.12	2.18		2.18
Min, Max	1.2, 2.4		1.2, 2.4	1.2, 2.3		1.2, 2.3
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	1 (11.1)		1 (11.1)	1 (16.7)		1 (16.7)
Not Hispanic or Latino	8 (88.9)		8 (88.9)	5 (83.3)		5 (83.3)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	2 (22.2)		2 (22.2)	1 (16.7)		1 (16.7)
Asian	1 (11.1)		1 (11.1)	0		0
Black or African American	1 (11.1)		1 (11.1)	1 (16.7)		1 (16.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White or Caucasian	4 (44.4)		4 (44.4)	3 (50.0)		3 (50.0)
Other	1 (11.1)		1 (11.1)	1 (16.7)		1 (16.7)

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Pre-MTX sCr (mg/dL)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	0.71 (0.20)		0.71 (0.20)	0.69 (0.18)		0.69 (0.18)
Median	0.70		0.70	0.65		0.65
Min, Max	0.40, 1.00		0.40, 1.00	0.48, 1.00		0.48, 1.00
Pre-MTX Calculated CrCl^c (mL/min)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	182.32 (58.43)		182.32 (58.43)	198.10 (45.73)		198.10 (45.73)
Median	192.50		192.50	196.67		196.67
Min, Max	60.01, 249.33		60.01, 249.33	140.52, 249.33		140.52, 249.33
Pre-glucarpidase (Arm A) or Pre-LV (Arm B) sCr (mg/dL)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	2.09 (0.58)		2.09 (0.58)	2.04 (0.57)		2.04 (0.57)
Median	2.20		2.20	2.20		2.20
Min, Max	1.32, 2.90		1.32, 2.90	1.32, 2.70		1.32, 2.70

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Pre-glucarpidase (Arm A) or Pre-LV (Arm B) Calculated CrCl^c (mL/min)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	61.13 (22.74)		61.13 (22.74)	68.71 (21.71)		68.71 (21.71)
Median	59.71		59.71	61.82		61.82
Min, Max	24.55, 111.04		24.55, 111.04	51.94, 111.04		51.94, 111.04
Tumor Type^d, n (%)						
Acute Lymphoblastic Leukemia	2 (22.2)		2 (22.2)	1 (16.7)		1 (16.7)
Non-Hodgkin's Lymphoma	2 (22.2)		2 (22.2)	2 (33.3)		2 (33.3)
Osteogenic Sarcoma	4 (44.4)		4 (44.4)	3 (50.0)		3 (50.0)
PCNSL	1 (11.1)		1 (11.1)	0		0
Previous glucarpidase Treatment, n (%)						
Yes	0	0	0	0	0	0
No	9 (100.0)		9 (100.0)	6 (100.0)		6 (100.0)

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.2.1.GR
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Time from Diagnosis to the Date of HDMTX (weeks)						
n	7		7	5		5
Mean (SD)	43.84 (57.42)		43.84 (57.42)	40.37 (59.60)		40.37 (59.60)
Median	17.57		17.57	17.57		17.57
Min, Max	0.71, 145.57		0.71, 145.57	4.14, 145.57		4.14, 145.57
Number of MTX Cycles (Including Study MTX)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	2.11 (1.69)		2.11 (1.69)	2.17 (1.83)		2.17 (1.83)
Median	1.00		1.00	1.00		1.00
Min, Max	1.00, 5.00		1.00, 5.00	1.00, 5.00		1.00, 5.00
Pre-glucarpidase (Arm A) or Pre-LV (Arm B) MTX Plasma Concentration^e (µmol/L)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	23.89 (28.65)		23.89 (28.65)	22.55 (32.28)		22.55 (32.28)
Median	7.80		7.80	5.70		5.70
Min, Max	0.15, 80.00		0.15, 80.00	0.15, 80.00		0.15, 80.00

^a BMI = Weight (kg) / [Height (cm)/100]².

^b Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^c Calculated creatinine clearance based on the Schwartz and Cockcroft-Gault formulae.

^d PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^e Local laboratory assays.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the corresponding treatment group.

Table 14.1.4.1.GR
HDMTX Administration by Analysis Populations
Target Population (Narrow)

Parameter	Treatment Group					
	Safety Population			PK Population		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)	Arm A (N=6)	Arm B (N=0)	All Patients (N=6)
Total MTX Dose (g/m²)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	6.94 (4.20)		6.94 (4.20)	7.55 (3.86)		7.55 (3.86)
Median	5.50		5.50	7.45		7.45
Min, Max	2.00, 12.00		2.00, 12.00	2.20, 12.00		2.20, 12.00
Duration of IV Infusion (h)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	9.62 (8.65)		9.62 (8.65)	10.51 (10.06)		10.51 (10.06)
Median	4.08		4.08	4.04		4.04
Min, Max	4.0, 24.0		4.0, 24.0	4.0, 24.0		4.0, 24.0
Infusion Rate (mg/h)						
n	9		9	6		6
Mean (SD)	2519.93 (1955.22)		2519.93 (1955.22)	2909.07 (2125.01)		2909.07 (2125.01)
Median	3000.00		3000.00	3375.00		3375.00
Min, Max	204.4, 5000.0		204.4, 5000.0	204.4, 5000.0		204.4, 5000.0

Table 14.1.4.3.GR
Glucarpidase Administration for Arm A Patients by Analysis Populations
Target Population (Narrow)

Parameter	Arm A	
	Safety Population (N=9)	PK Population (N=6)
Glucarpidase Dose (units)		
n	9	6
Mean (SD)	4172.2 (1559.94)	4290.8 (1414.04)
Median	4325.0	4787.5
Min, Max	1715, 6000	1800, 5400
Glucarpidase Dose (units/kg)		
n	9	6
Mean (SD)	49.77 (0.45)	49.95 (0.25)
Median	50.00	50.00
Min, Max	48.86, 50.34	49.63, 50.34
Time Interval Between Start of MTX and Glucarpidase Dosing (h)		
n	9	6
Mean (SD)	90.58 (45.54)	101.03 (51.31)
Median	92.50	101.83
Min, Max	42.2, 187.9	42.2, 187.9

Table 14.3.1
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Patients With at Least One Event	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Patients With at Least One Non-disease-specific Event^b	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Neutropenia	3 (33.3)	0	3 (33.3)
Febrile Neutropenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Leukopenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Lymphopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Thrombocytopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Investigations	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood Creatinine Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Haemoglobin Decreased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hypocalcaemia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Acidosis	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Hyperglycaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyperkalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypokalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypomagnesaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyponatraemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypophosphataemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Vascular Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hypertension	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Gastrointestinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Abdominal Pain Lower	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Diarrhoea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nausea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Mucosal Inflammation	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Liver Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Nervous System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lethargy	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Psychiatric Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Confusional State	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal and Urinary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal Impairment	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Tachypnoea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Skin Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1.SUM.GR
Summary of Reported Adverse Events
Safety Population with Follow-up Data
Target Population (Narrow)

	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Patients with at Least One Adverse Event	5 (55.6)		5 (55.6)
Maximum Grade Grade ≥ 3	5 (55.6)		5 (55.6)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	1 (11.1)		1 (11.1)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	1 (11.1)		1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.
Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1P.GR
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Patients with at Least One Event	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Neutropenia	3 (33.3)	0	3 (33.3)
Febrile Neutropenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Leukopenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Lymphopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Thrombocytopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Investigations	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood Creatinine Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Haemoglobin Decreased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hypocalcaemia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Acidosis	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyperglycaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyperkalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1P.GR
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Hypokalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypomagnesaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyponatraemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypophosphataemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Vascular Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hypertension	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Gastrointestinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Abdominal Pain Lower	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Diarrhoea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nausea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Mucosal Inflammation	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Liver Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nervous System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lethargy	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.1P.GR
Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events occurring in $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Psychiatric Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Confusional State	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal and Urinary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal Impairment	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Tachypnoea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Skin Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.3
Summary of Grade 3 and Above Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Patients With at Least One Event	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Patients With at Least One Non-disease-specific Event^b	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Neutropenia	3 (33.3)	0	3 (33.3)
Febrile Neutropenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Leukopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Thrombocytopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hyperglycaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyperkalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypocalcaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypokalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypophosphataemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Gastrointestinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Abdominal Pain Lower	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nausea	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.3
Summary of Grade 3 and Above Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Mucosal Inflammation	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Liver Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Investigations	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood Creatinine Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nervous System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lethargy	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal and Urinary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal Impairment	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.3P.GR
Summary of Grade 3 and Above Treatment-Emergent Adverse Events occurring in ≥ 5% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Patients with at Least One Event	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (55.6)	0	5 (55.6)
Neutropenia	3 (33.3)	0	3 (33.3)
Febrile Neutropenia	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Leukopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Thrombocytopenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Hyperglycaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hyperkalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypocalcaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypokalaemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hypophosphataemia	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Gastrointestinal Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Abdominal Pain Lower	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nausea	1 (11.1)	0	1 (11.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.3P.GR
Summary of Grade 3 and Above Treatment-Emergent Adverse Events occurring in ≥ 5% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Mucosal Inflammation	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Liver Disorder	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Investigations	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood Creatinine Increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nervous System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lethargy	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal and Urinary Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Renal Impairment	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.5
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9)	Arm B (N=0)	All Patients (N=9)
Patients With at Least One Event	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Patients With at Least One Non-disease-specific Event^b	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Febrile Neutropenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 14.3.5P.GR
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population
Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group, n (%) ^a		
	Arm A (N=9) n (%)	Arm B (N=0) n (%)	All Patients (N=9) n (%)
Patients with at Least One Event	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Febrile Neutropenia	1 (11.1)	0	1 (11.1)

^a For each preferred term and system organ class: n=number of patients; %=percentage based on number (N) of safety patients in the group.
Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

Patients are counted at most once for each preferred term and each SOC.

Table 1.4.7.GR_N017
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-017

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=9) n (%)	Target Population ^a (N=9) n (%)
Patients with at Least One Event	1 (11.1)	1 (11.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (11.1)	1 (11.1)
Hepatic Failure	1 (11.1)	1 (11.1)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.5.GR_N017
Summary of Deaths
Target Population (Narrow) - PR001-CLN-017

	Main Safety (N=9) n (%)	Target Population (N=9) n (%)
All Deaths	1 (11.1)	1 (11.1)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	0	0
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	1 (11.1)	1 (11.1)
Unknown	0	0

Table 1.1.1.GR_Nsub_eff
Patient Accountability
Pooled Target Population (Narrow)

	Overall n (%)	001 n (%)	002 n (%)	003 n (%)	006 n (%)
Safety Population^a	104	6	46	13	39
Central MTX HPLC Population	52 (50.0)	5 (83.3)	25 (54.3)	7 (53.8)	15 (38.5)
Local MTX Assay Population	97 (93.3)	6 (100.0)	40 (87.0)	12 (92.3)	39 (100.0)
Renal Evaluable Population	101 (97.1)	6 (100.0)	44 (95.7)	12 (92.3)	39 (100.0)
Target Population^b	104 (100.0)	6 (100.0)	46 (100.0)	13 (100.0)	39 (100.0)
Delayed MTX Elimination	104 (100.0)	6 (100.0)	46 (100.0)	13 (100.0)	39 (100.0)
Impaired Renal Function	104 (100.0)	6 (100.0)	46 (100.0)	13 (100.0)	39 (100.0)

^a Safety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration.

^b Target population includes patients who satisfy the criteria for having delayed MTX elimination and impaired renal function (a subset of safety population).

Table 1.1.2.GR_Nsub_eff
Summary of Number of Patients and Length of Follow-up in Days, Overall and by Studies
Pooled Target Population (Narrow)

	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Patients with Evidence of Post-glucarpidase Follow-up					
Overall					
n	103	52	97	101	103
Mean (SD)	27.7 (52.24)	32.8 (70.67)	28.6 (53.63)	28.2 (52.64)	27.7 (52.24)
Median	20.0	20.5	20.0	20.0	20.0
Min, Max	1, 523	2, 523	3, 523	2, 523	1, 523
001					
n	6	5	6	6	6
Mean (SD)	22.3 (13.97)	26.2 (11.48)	22.3 (13.97)	22.3 (13.97)	22.3 (13.97)
Median	19.5	21.0	19.5	19.5	19.5
Min, Max	3, 43	16, 43	3, 43	3, 43	3, 43
002					
n	46	25	40	44	46
Mean (SD)	21.0 (11.11)	22.0 (11.86)	22.1 (10.45)	21.8 (10.71)	21.0 (11.11)
Median	21.0	22.0	21.5	21.5	21.0
Min, Max	1, 43	2, 43	6, 43	2, 43	1, 43

Note: The length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the last available source of follow-up. If the first glucarpidase dose date is missing, the last MTX dose date will be used in place of glucarpidase dose.

Table 1.1.2.GR_Nsub_eff
Summary of Number of Patients and Length of Follow-up in Days, Overall and by Studies
Pooled Target Population (Narrow)

	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
003					
n	12	7	12	12	12
Mean (SD)	12.5 (5.79)	15.1 (5.90)	12.5 (5.79)	12.5 (5.79)	12.5 (5.79)
Median	12.0	14.0	12.0	12.0	12.0
Min, Max	5, 23	8, 23	5, 23	5, 23	5, 23
006					
n	39	15	39	39	39
Mean (SD)	41.2 (82.61)	61.3 (129.03)	41.2 (82.61)	41.2 (82.61)	41.2 (82.61)
Median	22.0	24.0	22.0	22.0	22.0
Min, Max	4, 523	9, 523	4, 523	4, 523	4, 523

Note: The length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the last available source of follow-up. If the first glucarpidase dose date is missing, the last MTX dose date will be used in place of glucarpidase dose.

Table 1.2.1.GR_Nsub_eff
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MIX HPLC Population (N=52)	Local MIX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Age (years)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	25.9 (22.72)	29.8 (22.29)	25.3 (22.92)	26.0 (22.96)	25.9 (22.72)
Median	15.0	16.5	15.0	15.0	15.0
Min, Max	0, 84	5, 84	0, 84	0, 84	0, 84
Age Group (years), n (%)					
n	104	52	97	101	104
<12	29 (27.9)	5 (9.6)	29 (29.9)	29 (28.7)	29 (27.9)
≥ 12 to <18	33 (31.7)	22 (42.3)	32 (33.0)	32 (31.7)	33 (31.7)
≥ 18 to <65	30 (28.8)	18 (34.6)	25 (25.8)	28 (27.7)	30 (28.8)
≥ 65	12 (11.5)	7 (13.5)	11 (11.3)	12 (11.9)	12 (11.5)
Gender, n (%)					
n	84	39	78	83	84
Male	58 (69.0)	25 (64.1)	53 (67.9)	57 (68.7)	58 (69.0)
Female	26 (31.0)	14 (35.9)	25 (32.1)	26 (31.3)	26 (31.0)
Unknown	20	13	19	18	20

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 1.2.1.GR_Nsub_eff
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MIX HPLC Population (N=52)	Local MIX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Race, n (%)					
n	15	9	13	15	15
White or Caucasian	12 (80.0)	7 (77.8)	10 (76.9)	12 (80.0)	12 (80.0)
Non-Caucasian	3 (20.0)	2 (22.2)	3 (23.1)	3 (20.0)	3 (20.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Black or African American	2 (13.3)	1 (11.1)	2 (15.4)	2 (13.3)	2 (13.3)
Other	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Unknown	89	43	84	86	89
Height (cm)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	155.65 (28.35)	169.43 (17.46)	155.01 (28.86)	155.90 (28.61)	155.65 (28.35)
Median	163.57	172.50	163.33	163.80	163.57
Min, Max	54.0, 198.1	105.0, 198.1	54.0, 198.1	54.0, 198.1	54.0, 198.1
Weight (kg)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	59.40 (28.26)	68.64 (22.17)	57.99 (28.44)	59.51 (28.53)	59.40 (28.26)
Median	59.85	68.75	59.00	60.00	59.85
Min, Max	6.0, 121.2	24.8, 121.2	6.0, 121.2	6.0, 121.2	6.0, 121.2

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 1.2.1.GR_Nsub_eff
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MIX HPLC Population (N=52)	Local MIX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
BSA^a (m²)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	1.57 (0.51)	1.78 (0.35)	1.55 (0.51)	1.57 (0.51)	1.57 (0.51)
Median	1.67	1.81	1.65	1.68	1.67
Min, Max	0.30, 2.42	0.82, 2.42	0.30, 2.42	0.30, 2.42	0.30, 2.42
Tumor Type, n (%)					
n	100	48	93	97	100
Acute Lymphoblastic Leukemia	32 (32.0)	12 (25.0)	31 (33.3)	32 (33.0)	32 (32.0)
Non-Hodgkin's Lymphoma	22 (22.0)	10 (20.8)	21 (22.6)	21 (21.6)	22 (22.0)
PCNSL ^b	11 (11.0)	5 (10.4)	11 (11.8)	11 (11.3)	11 (11.0)
Osteogenic Sarcoma	27 (27.0)	18 (37.5)	23 (24.7)	26 (26.8)	27 (27.0)
Other	8 (8.0)	3 (6.3)	7 (7.5)	7 (7.2)	8 (8.0)
Unknown	4	4	4	4	4
Hepatic Impairment, n (%)					
n	90	45	84	88	90
Yes (Bilirubin > 3xULN)	7 (7.8)	1 (2.2)	6 (7.1)	6 (6.8)	7 (7.8)
No	83 (92.2)	44 (97.8)	78 (92.9)	82 (93.2)	83 (92.2)
Unknown	14	7	13	13	14

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

Table 1.2.2.GR_Nsub_eff
Methotrexate Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
MTX Dose Intravenous (g/m²)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	6.74 (4.30)	7.39 (4.53)	6.63 (4.23)	6.58 (4.19)	6.74 (4.30)
Median	5.00	7.36	5.00	5.00	5.00
Min, Max	0.43, 20.00	0.43, 20.00	1.00, 20.00	0.43, 20.00	0.43, 20.00
Total MTX Dose^a (g)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	10.40 (7.00)	12.57 (7.00)	10.09 (6.86)	10.17 (6.89)	10.40 (7.00)
Median	7.50	13.48	7.21	7.40	7.50
Min, Max	0.70, 32.80	0.80, 32.80	0.70, 32.80	0.70, 32.80	0.70, 32.80
Duration of MTX Dose Intravenous (hours)					
n	80	38	76	78	80
Mean (SD)	13.2 (10.66)	13.6 (11.14)	13.3 (10.43)	13.5 (10.69)	13.2 (10.66)
Median	4.6	4.7	4.8	4.8	4.6
Min, Max	2, 37	2, 37	2, 36	2, 37	2, 37

^a Patient PR001-CLN-006-03-0317 had a MTX dose of 0.0025 g, which is rounded to 0.00 in this table.

Table 1.2.3.GR_Nsub_eff
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	356.57 (489.06)	372.71 (442.17)	353.74 (500.54)	355.80 (493.38)	356.57 (489.06)
Median	142.99	152.11	142.00	142.40	142.99
Min, Max	5.40, 2147.43	9.78, 1701.40	5.40, 2147.43	5.40, 2147.43	5.40, 2147.43
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)					
n	47	47	42	46	47
Mean (SD)	58.98 (105.43)	58.98 (105.43)	63.41 (110.68)	56.91 (105.63)	58.98 (105.43)
Median	18.40	18.40	15.85	15.85	18.40
Min, Max	0.05, 500.44	0.05, 500.44	0.05, 500.44	0.05, 500.44	0.05, 500.44
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central MTX Concentration (µmol/L), n (%)					
n	47	47	42	46	47
<10	17 (36.2)	17 (36.2)	15 (35.7)	17 (37.0)	17 (36.2)
≥10 - <20	7 (14.9)	7 (14.9)	7 (16.7)	7 (15.2)	7 (14.9)
≥20 - <30	3 (6.4)	3 (6.4)	2 (4.8)	3 (6.5)	3 (6.4)
≥30 - <40	3 (6.4)	3 (6.4)	2 (4.8)	3 (6.5)	3 (6.4)
≥40 - <50	5 (10.6)	5 (10.6)	4 (9.5)	5 (10.9)	5 (10.6)
≥50	12 (25.5)	12 (25.5)	12 (28.6)	11 (23.9)	12 (25.5)
Unknown	57	5	55	55	57

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_Nsub_eff
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	58.61 (100.25)	78.70 (120.79)	58.06 (102.00)	56.49 (99.73)	58.61 (100.25)
Median	17.71	33.35	17.02	17.02	17.71
Min, Max	0.20, 609.17	0.20, 609.17	0.20, 609.17	0.20, 609.17	0.20, 609.17
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L), n (%)					
n	104	52	97	101	104
<10	38 (36.5)	14 (26.9)	35 (36.1)	37 (36.6)	38 (36.5)
≥10 - <20	17 (16.3)	7 (13.5)	17 (17.5)	17 (16.8)	17 (16.3)
≥20 - <30	5 (4.8)	3 (5.8)	5 (5.2)	5 (5.0)	5 (4.8)
≥30 - <40	7 (6.7)	5 (9.6)	7 (7.2)	7 (6.9)	7 (6.7)
≥40 - <50	5 (4.8)	2 (3.8)	5 (5.2)	5 (5.0)	5 (4.8)
≥50	32 (30.8)	21 (40.4)	28 (28.9)	30 (29.7)	32 (30.8)
Unknown	0	0	0	0	0
Pre-MTX^a sCr (mg/dL)					
n	97	47	91	95	97
Mean (SD)	0.76 (0.47)	0.93 (0.58)	0.75 (0.48)	0.72 (0.34)	0.76 (0.47)
Median	0.70	0.79	0.70	0.70	0.70
Min, Max	0.20, 4.00	0.40, 4.00	0.20, 4.00	0.20, 2.20	0.20, 4.00

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_Nsub_eff
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Pre-MTX^a sCr CTC Grade, n (%)					
n	97	47	91	95	97
Grade 0	80 (82.5)	35 (74.5)	75 (82.4)	79 (83.2)	80 (82.5)
Grade 1	12 (12.4)	9 (19.1)	11 (12.1)	12 (12.6)	12 (12.4)
Grade 2	4 (4.1)	2 (4.3)	4 (4.4)	4 (4.2)	4 (4.1)
Grade 3	1 (1.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.0)
Unknown	7	5	6	6	7
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	2.55 (1.40)	2.81 (1.36)	2.43 (1.32)	2.53 (1.40)	2.55 (1.40)
Median	2.23	2.45	2.10	2.20	2.23
Min, Max	0.53, 6.90	0.78, 6.90	0.53, 6.90	0.53, 6.90	0.53, 6.90
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr CTC Grade, n (%)					
n	104	52	97	101	104
Grade 0	1 (1.0)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Grade 1	2 (1.9)	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (1.9)
Grade 2	60 (57.7)	29 (55.8)	60 (61.9)	59 (58.4)	60 (57.7)
Grade 3	40 (38.5)	20 (38.5)	34 (35.1)	38 (37.6)	40 (38.5)
Grade 4	1 (1.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Unknown	0	0	0	0	0

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_Nsub_eff
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Pre-MTX^a Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)					
n	97	47	91	95	97
Mean (SD)	140.87 (60.14)	128.38 (52.35)	140.61 (60.12)	142.72 (59.17)	140.87 (60.14)
Median	130.55	125.37	128.06	130.94	130.55
Min, Max	18.01, 373.58	18.01, 243.86	18.01, 373.58	35.22, 373.58	18.01, 373.58
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	44.17 (22.49)	43.50 (24.03)	44.39 (19.88)	44.46 (22.61)	44.17 (22.49)
Median	40.85	39.72	41.74	41.20	40.85
Min, Max	11.53, 150.35	11.53, 150.35	11.53, 93.96	11.53, 150.35	11.53, 150.35
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min), n (%)					
n	104	52	97	101	104
<15 mL/min	3 (2.9)	1 (1.9)	3 (3.1)	3 (3.0)	3 (2.9)
≥15 and <30 mL/min	31 (29.8)	17 (32.7)	26 (26.8)	29 (28.7)	31 (29.8)
≥30 and <60 mL/min	46 (44.2)	22 (42.3)	45 (46.4)	45 (44.6)	46 (44.2)
≥60 mL/min	24 (23.1)	12 (23.1)	23 (23.7)	24 (23.8)	24 (23.1)
Unknown	0	0	0	0	0

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.3.1.GR_Nsub_eff
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
First Glucarpidase Dose (U/kg)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	50.03 (0.64)	49.95 (0.74)	50.03 (0.63)	50.03 (0.61)	50.03 (0.64)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	48.19, 51.72	48.19, 51.72	48.19, 51.72	48.30, 51.72	48.19, 51.72
First Glucarpidase Dose (U/kg), n (%)					
n	104	52	97	101	104
≥40 to <50	24 (23.1)	14 (26.9)	22 (22.7)	23 (22.8)	24 (23.1)
≥50 to <60	80 (76.9)	38 (73.1)	75 (77.3)	78 (77.2)	80 (76.9)
First Glucarpidase Dose (U)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	2970.10 (1409.15)	3429.42 (1108.47)	2900.44 (1420.09)	2975.15 (1421.96)	2970.10 (1409.15)
Median	3000.00	3500.00	3000.00	3000.00	3000.00
Min, Max	300.00, 6100.00	1240.00, 6100.00	300.00, 6100.00	300.00, 6100.00	300.00, 6100.00

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glu carpidase dose DCF.

Table 1.3.1.GR_Nsub_eff
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Number of Glucarpidase Doses^a, n (%)					
n	104	52	97	101	104
1	104 (100.0)	52 (100.0)	97 (100.0)	101 (100.0)	104 (100.0)
Cumulative Glucarpidase Dose (U/kg)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	50.03 (0.64)	49.95 (0.74)	50.03 (0.63)	50.03 (0.61)	50.03 (0.64)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	48.19, 51.72	48.19, 51.72	48.19, 51.72	48.30, 51.72	48.19, 51.72
Cumulative Glucarpidase Dose (U/kg), n (%)					
n	104	52	97	101	104
≥40 - <60	104 (100.0)	52 (100.0)	97 (100.0)	101 (100.0)	104 (100.0)

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.3.1.GR_Nsub_eff
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Safety Population (N=104)	Central MTX HPLC Population (N=52)	Local MTX Assay Population (N=97)	Renal Evaluable Population (N=101)	Target Population (N=104)
Cumulative Glucarpidase Dose (U)					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	2970.10 (1409.15)	3429.42 (1108.47)	2900.44 (1420.09)	2975.15 (1421.96)	2970.10 (1409.15)
Median	3000.00	3500.00	3000.00	3000.00	3000.00
Min, Max	300.00, 6100.00	1240.00, 6100.00	300.00, 6100.00	300.00, 6100.00	300.00, 6100.00
Time Interval between IV MTX and the First Glucarpidase Dose (days)^b					
n	104	52	97	101	104
Mean (SD)	4.0 (1.62)	3.9 (1.45)	3.9 (1.49)	4.0 (1.53)	4.0 (1.62)
Median	3.5	4.0	3.0	3.0	3.5
Min, Max	2, 10	2, 8	2, 9	2, 9	2, 10
Time Interval between IV MTX and the First Glucarpidase Dose (days)^b, n (%)					
n	104	52	97	101	104
1					
2	9 (8.7)	6 (11.5)	9 (9.3)	9 (8.9)	9 (8.7)
3	43 (41.3)	19 (36.5)	43 (44.3)	42 (41.6)	43 (41.3)
4	20 (19.2)	12 (23.1)	19 (19.6)	19 (18.8)	20 (19.2)
>4	32 (30.8)	15 (28.8)	26 (26.8)	31 (30.7)	32 (30.8)

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.2.4.GR_EFF_N
Rescue Regimens
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Central MIX HPLC Population (N=52)	Renal Evaluable Population (N=101)
Rescue Regimen (Pre and/or Post Glucarpidase), n (%)		
n ^a	52	101
Hemodialysis	10 (19.2)	14 (13.9)
Hemofiltration	1 (1.9)	3 (3.0)
Hemoperfusion	2 (3.8)	2 (2.0)
Medication	0	2 (2.0)
Other	1 (1.9)	1 (1.0)

^a Studies 001, 002, 003, and 006 are included in the analysis.

Table 1.4.1.1.GR_N
Clinically Important Reduction (CIR)
Pooled Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC Assay (All Concentrations)	
	Central MTX HPLC Population (N=70)	Target Population (N=52)
Patients Who Achieved CIR		
n (%)	48 (68.6)	30 (57.7)
95% Confidence Interval ^a	(57.0, 78.3)	(44.2, 70.2)
Time to First Post-glucarpidase MTX Concentration \leq 1 μmol/L (hours^b)		
n	66	48
Mean (SD)	24.69 (52.00)	33.82 (58.54)
Median	0.25	0.25
Min, Max	0.2, 192.0	0.2, 192.0

^aNewcombe and Altman method.

^eTime to first post glucarpidase MTX concentration \leq 1 μ mol/L is calculated from the time of the first glucarpidase administration time to the first post-glucarpidase MTX concentration that is \leq 1 μ mol/L with all subsequent MTX concentrations \leq 1 μ mol/L.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=70)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles	Range
Baseline ^b	64	46.1 (92.91)	11.68	3.32, 41.30	0.05, 500.44								
15 min	59	48.1 (96.42)	11.55	3.57, 41.75	0.05, 500.44	0.8 (1.92)	0.10	0.05, 0.58	0.01, 10.99	19.7 (903.24)	-98.73	-99.21, -97.27	-99.84, 6840.00
30 min	41	49.5 (88.52)	11.55	3.95, 43.40	1.10, 342.20	0.8 (1.79)	0.19	0.05, 0.59	0.02, 10.20	-97.9 (2.06)	-98.63	-99.11, -97.33	-99.73, -88.20
60 min	61	47.6 (94.85)	11.80	3.90, 41.66	0.05, 500.44	0.6 (1.41)	0.10	0.05, 0.31	0.04, 8.80	-94.7 (17.79)	-98.81	-99.21, -97.78	-99.84, 0.00
120 min	56	45.4 (90.01)	11.93	3.92, 41.71	0.05, 500.44	0.5 (0.98)	0.14	0.05, 0.30	0.04, 4.62	-94.6 (18.52)	-98.82	-99.26, -97.95	-99.86, 0.00
4 h	7	21.2 (32.94)	6.57	2.31, 40.25	0.50, 89.10	0.3 (0.36)	0.12	0.05, 0.50	0.05, 1.01	-90.1 (17.63)	-97.85	-99.44, -84.65	-99.69, -52.00

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=70)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	44	38.7 (83.49)	12.18	4.05, 41.30	0.05, 500.44	0.3 (0.54)	0.05	0.05, 0.36	0.00, 2.36	-95.9 (14.99)	-98.93	-99.72, -97.29	-100.00, 0.00	
2 days	36	44.4 (97.33)	11.93	3.49, 41.71	0.05, 500.44	0.7 (1.56)	0.21	0.05, 0.56	0.04, 8.36	-94.0 (16.54)	-98.24	-99.23, -94.82	-99.88, 0.00	
3 days	32	43.6 (96.32)	11.93	2.55, 41.30	0.05, 500.44	0.8 (1.14)	0.42	0.18, 0.84	0.05, 5.80	-77.3 (92.29)	-96.94	-98.85, -92.65	-99.58, 426.00	
4 days	25	43.0 (97.82)	21.48	5.75, 40.94	0.05, 500.44	0.7 (0.65)	0.42	0.21, 1.08	0.05, 2.22	-66.7 (144.38)	-97.36	-98.27, -92.02	-99.77, 626.00	
5 days	27	51.6 (103.40)	21.48	3.90, 43.40	0.05, 500.44	0.7 (0.89)	0.37	0.14, 1.00	0.03, 3.50	-73.2 (115.87)	-97.69	-99.31, -91.53	-99.67, 506.00	
6 days	24	70.5 (122.90)	37.09	4.83, 53.73	0.05, 500.44	0.6 (0.77)	0.32	0.15, 0.71	0.03, 3.40	-80.3 (72.61)	-98.75	-99.49, -93.01	-99.90, 258.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Central MTX HPLC Population, (N=70)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	21	51.7 (105.81)	36.35	7.11, 41.75	0.05, 500.44	0.3 (0.33)	0.14	0.08, 0.48	0.03, 1.10	-84.9 (58.12)	-99.25	-99.61, -97.85	-99.88, 168.00	
8 days	22	74.5 (127.68)	39.04	5.75, 57.08	0.05, 500.44	0.2 (0.19)	0.17	0.08, 0.36	0.02, 0.62	-84.5 (58.16)	-99.49	-99.82, -96.95	-99.93, 174.00	
First Concentration ^c	64	46.1 (92.91)	11.68	3.32, 41.30	0.05, 500.44	0.7 (1.85)	0.13	0.05, 0.51	0.01, 10.99	12.0 (867.14)	-98.73	-99.19, -97.29	-99.84, 6840.00	
Peak Concentration ^c	64	46.1 (92.91)	11.68	3.32, 41.30	0.05, 500.44	1.4 (2.39)	0.45	0.20, 1.26	0.05, 10.99	16.8 (866.57)	-96.59	-98.53, -90.65	-99.50, 6840.00	
Nadir Concentration ^c	64	46.1 (92.91)	11.68	3.32, 41.30	0.05, 500.44	0.2 (0.53)	0.05	0.05, 0.11	0.00, 3.85	-95.6 (17.40)	-99.19	-99.77, -98.24	-100.00, 0.00	
Last Concentration ^c	64	46.1 (92.91)	11.68	3.32, 41.30	0.05, 500.44	0.3 (0.66)	0.15	0.06, 0.33	0.01, 3.85	-90.7 (36.16)	-98.76	-99.56, -95.64	-99.99, 174.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=52)											
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d			
		Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range	Mean (SD)	Median	Quartiles	Range
Baseline ^b	47	59.0 (105.43)	18.40	4.20, 50.38	0.05, 500.44								
15 min	45	60.8 (107.38)	18.40	4.66, 50.38	0.05, 500.44	1.0 (2.16)	0.19	0.05, 0.93	0.01, 10.99	56.1 (1034.28)	-98.93	-99.30, -97.78	-99.84, 6840.00
30 min	28	67.6 (102.28)	15.85	4.43, 68.70	1.30, 342.20	1.1 (2.10)	0.26	0.06, 1.00	0.04, 10.20	-97.9 (2.26)	-98.67	-99.09, -97.19	-99.49, -88.20
60 min	46	60.2 (106.25)	19.94	4.66, 50.38	0.05, 500.44	0.8 (1.59)	0.18	0.05, 0.60	0.04, 8.80	-96.0 (14.69)	-98.97	-99.38, -97.91	-99.84, 0.00
120 min	42	57.3 (101.16)	21.51	4.66, 50.38	0.05, 500.44	0.6 (1.11)	0.19	0.05, 0.60	0.04, 4.62	-95.9 (15.34)	-98.97	-99.38, -98.46	-99.86, 0.00
4 h	5	21.2 (38.05)	6.57	2.79, 7.11	0.50, 89.10	0.4 (0.40)	0.24	0.06, 0.50	0.05, 1.01	-86.6 (20.33)	-97.85	-99.30, -84.65	-99.44, -52.00

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MTX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MTX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=52)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
1 day	34	46.3 (93.53)	15.85	6.16, 43.40	0.05, 500.44	0.4 (0.60)	0.05	0.05, 0.48	0.00, 2.36	-95.5 (17.01)	-99.07	-99.67, -97.78	-100.00, 0.00	
2 days	27	56.8 (109.85)	21.54	7.11, 50.38	0.05, 500.44	0.9 (1.77)	0.22	0.05, 1.13	0.04, 8.36	-93.8 (19.06)	-98.72	-99.43, -96.10	-99.88, 0.00	
3 days	25	53.6 (107.06)	21.48	6.16, 41.75	0.05, 500.44	0.9 (1.24)	0.50	0.18, 0.95	0.05, 5.80	-73.5 (104.39)	-97.39	-99.02, -93.22	-99.58, 426.00	
4 days	22	46.7 (103.80)	21.51	7.11, 41.66	0.05, 500.44	0.8 (0.67)	0.48	0.24, 1.10	0.05, 2.22	-62.8 (153.90)	-97.24	-98.27, -92.02	-99.77, 626.00	
5 days	22	61.0 (112.62)	30.58	11.55, 50.38	0.05, 500.44	0.9 (0.94)	0.54	0.20, 1.16	0.12, 3.50	-69.0 (128.48)	-97.94	-99.08, -93.36	-99.66, 506.00	
6 days	20	82.2 (131.80)	39.75	9.46, 64.99	0.05, 500.44	0.7 (0.81)	0.39	0.20, 0.76	0.05, 3.40	-77.5 (79.49)	-98.89	-99.49, -93.01	-99.90, 258.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.2.1.GR_N
Summary of MIX Concentrations (µmol/L) by Time
(Arithmetic Means and Percent Changes from Baseline)
Central MIX HPLC Assay
Pooled Target Population (Narrow)

Timepoint	N ^e	Target Population, (N=52)												
		Baseline ^a				Post Baseline Timepoint				Percent Change from Baseline ^d				
		Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles		Range	Mean (SD)	Median	Inter Quartiles
7 days	17	61.0 (115.96)	37.83	11.80, 50.38	0.05, 500.44	0.4 (0.34)	0.22	0.11, 0.67	0.05, 1.10	-82.6 (64.63)	-99.25	-99.61, -97.85	-99.88, 168.00	
8 days	17	93.1 (140.44)	41.66	12.07, 72.90	0.05, 500.44	0.3 (0.19)	0.19	0.14, 0.48	0.05, 0.62	-80.9 (66.15)	-99.54	-99.82, -98.47	-99.93, 174.00	
First Concentration ^c	47	59.0 (105.43)	18.40	4.20, 50.38	0.05, 500.44	1.0 (2.12)	0.19	0.05, 0.93	0.01, 10.99	49.5 (1012.03)	-98.93	-99.30, -97.78	-99.84, 6840.00	
Peak Concentration ^c	47	59.0 (105.43)	18.40	4.20, 50.38	0.05, 500.44	1.8 (2.69)	0.53	0.22, 2.00	0.05, 10.99	54.1 (1011.38)	-96.69	-98.73, -90.68	-99.39, 6840.00	
Nadir Concentration ^c	47	59.0 (105.43)	18.40	4.20, 50.38	0.05, 500.44	0.3 (0.61)	0.05	0.05, 0.25	0.00, 3.85	-96.7 (14.53)	-99.25	-99.78, -98.73	-100.00, 0.00	
Last Concentration ^c	47	59.0 (105.43)	18.40	4.20, 50.38	0.05, 500.44	0.4 (0.75)	0.18	0.10, 0.42	0.05, 3.85	-90.8 (39.91)	-98.93	-99.58, -96.24	-99.99, 174.00	

^a Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^b Baseline is the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^c First, peak, nadir, and last concentration is the first, the highest, the lowest, and the last assessment after the first dose of glucarpidase, respectively.

^d Percent change from baseline = ((post glucarpidase assessment - baseline)/baseline)x100

^e Number of patients who had baseline and the post baseline value for the time point.

Note: Assessments post the second dose of glucarpidase are excluded from the table.

Table 1.4.5.1.GR_N
Summary of MTX Concentration Rebound
Pooled Target Population (Narrow)

	Central MTX HPLC Population (N=59)	Target Population (N=45)
Patients who had Rebound^a, n (%)	11 (18.6)	11 (24.4)
Absolute Increase of MTX Concentration from the Lowest Value^b, (%)		
>1 - ≤2 µmol/L	5 (8.5)	5 (11.1)
>2 - ≤5 µmol/L	4 (6.8)	4 (8.9)
>5 - ≤10 µmol/L	2 (3.4)	2 (4.4)
>10 µmol/L	0	0
Mean (SD)	3.08 (2.36)	3.08 (2.36)
Median	2.49	2.49
Min, Max	1.050, 8.070	1.050, 8.070
Time to Rebound (hours)^c		
Mean (SD)	59.07 (29.12)	59.07 (29.12)
Median	63.27	63.27
Min, Max	12.00, 107.67	12.00, 107.67

^aRebound is defined as: Following a decrease of MTX concentration post-glucarpidase, the rebound MTX concentration is at least 2 times the nadir MTX concentration and >1 µmol/L greater than the nadir.

^bAbsolute increase is the maximum increase of MTX concentration from the lowest MTX concentration post glucarpidase.

^cTime to rebound is the time from the first dose of glucarpidase to the first time that MTX concentration met the rebound criteria.

Note: Studies 001, 002 and 006 are the only studies included in the table.

Table 1.5.1.1.1.GR_N
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to Post Glucarpidase Time Points
Pooled Target Population (Narrow)

Time Point	Renal Evaluable Population (N=138)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Pre-MTX IV ^c	131	0.73 (0.34)	0.70	(0.2, 2.2)						
Baseline ^d	137	2.39 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)						
1 st Post Glucarpidase	137	2.39 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)	2.48 (1.48)	2.00	(0.5, 7.7)	0.09 (0.55)	0.00	(-1.8, 2.2)
Day 2	134	2.39 (1.35)	2.10	(0.5, 6.9)	2.46 (1.49)	2.00	(0.5, 7.7)	0.07 (0.57)	0.00	(-2.7, 2.2)
Day 3	132	2.37 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)	2.39 (1.51)	1.90	(0.5, 8.4)	0.02 (0.83)	-0.10	(-2.8, 3.3)
Day 4	116	2.43 (1.33)	2.10	(0.5, 6.9)	2.38 (1.60)	1.90	(0.4, 7.3)	-0.05 (1.12)	-0.20	(-3.1, 5.1)
Day 5	118	2.42 (1.31)	2.10	(0.5, 6.9)	2.30 (1.68)	1.77	(0.1, 8.8)	-0.13 (1.26)	-0.30	(-2.5, 6.7)
Day 6	98	2.40 (1.31)	2.10	(0.5, 6.1)	2.20 (1.83)	1.51	(0.3, 10.5)	-0.19 (1.44)	-0.40	(-3.8, 7.4)
Day 7	97	2.37 (1.24)	2.10	(0.5, 6.1)	2.13 (1.89)	1.50	(0.1, 11.3)	-0.24 (1.56)	-0.40	(-3.7, 8.4)
Day 8	82	2.35 (1.22)	2.10	(0.5, 6.1)	1.99 (1.94)	1.34	(0.2, 12.4)	-0.36 (1.59)	-0.50	(-3.3, 7.0)
Day 9	61	2.48 (1.25)	2.30	(0.5, 5.9)	1.95 (1.72)	1.40	(0.3, 10.2)	-0.53 (1.48)	-0.60	(-3.4, 4.4)
Day 10	59	2.42 (1.18)	2.20	(0.7, 5.9)	1.65 (1.31)	1.31	(0.2, 8.3)	-0.77 (1.07)	-0.60	(-3.6, 2.5)
Day 11	47	2.54 (1.25)	2.40	(0.7, 5.9)	1.77 (1.62)	1.40	(0.2, 10.3)	-0.77 (1.37)	-0.70	(-3.7, 4.4)
Day 15	78	2.39 (1.30)	2.20	(0.7, 6.9)	1.34 (1.15)	1.11	(0.2, 9.2)	-1.05 (1.20)	-0.80	(-5.2, 3.3)
Day 22	41	2.42 (1.23)	2.30	(0.7, 5.4)	1.01 (0.63)	0.90	(0.1, 3.5)	-1.41 (1.15)	-1.21	(-4.2, 1.0)
Highest Value ^e	137	2.39 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)	2.81 (1.94)	2.10	(0.5, 12.4)	0.42 (1.25)	0.02	(-1.5, 8.4)
Lowest Value ^e	137	2.39 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)	1.24 (1.05)	0.90	(0.1, 7.3)	-1.15 (1.17)	-0.94	(-5.2, 1.6)
Last Assessment ^e	137	2.39 (1.34)	2.10	(0.5, 6.9)	1.40 (1.41)	1.00	(0.1, 9.2)	-1.00 (1.49)	-0.90	(-5.2, 7.0)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 1.5.1.1.1.GR_N
Descriptive Summary of Serum Creatinine Values and Change from Pre-glucarpidase to
Post Glucarpidase Time Points
Pooled Target Population (Narrow)

Time Point	Target Population (N=101)									
	N ^a	Pre-MTX IV/Baseline ^b			Post Baseline Time Point			Change from Baseline ^f		
		Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)	Mean (SD)	Median	(Min,Max)
Pre-MTX IV ^c	95	0.72 (0.34)	0.70	(0.2, 2.2)						
Baseline ^d	101	2.53 (1.40)	2.20	(0.5, 6.9)						
1 st Post Glucarpidase	101	2.53 (1.40)	2.20	(0.5, 6.9)	2.63 (1.57)	2.10	(0.5, 7.7)	0.10 (0.57)	0.00	(-1.8, 2.2)
Day 2	99	2.52 (1.41)	2.20	(0.5, 6.9)	2.61 (1.59)	2.10	(0.5, 7.7)	0.09 (0.62)	0.00	(-2.7, 2.2)
Day 3	97	2.50 (1.40)	2.10	(0.5, 6.9)	2.50 (1.59)	2.00	(0.5, 8.4)	0.00 (0.88)	-0.19	(-2.8, 3.3)
Day 4	89	2.52 (1.37)	2.20	(0.5, 6.9)	2.45 (1.66)	1.90	(0.4, 7.3)	-0.07 (1.12)	-0.20	(-3.1, 5.1)
Day 5	92	2.49 (1.35)	2.20	(0.5, 6.9)	2.36 (1.78)	1.80	(0.1, 8.8)	-0.12 (1.28)	-0.30	(-2.4, 6.7)
Day 6	79	2.47 (1.33)	2.20	(0.5, 6.1)	2.30 (1.94)	1.50	(0.3, 10.5)	-0.17 (1.51)	-0.40	(-3.8, 7.4)
Day 7	77	2.43 (1.27)	2.20	(0.5, 6.1)	2.21 (2.04)	1.50	(0.1, 11.3)	-0.23 (1.65)	-0.50	(-3.3, 8.4)
Day 8	63	2.41 (1.29)	2.20	(0.5, 6.1)	2.11 (2.15)	1.30	(0.2, 12.4)	-0.30 (1.77)	-0.50	(-3.3, 7.0)
Day 9	51	2.54 (1.31)	2.30	(0.5, 5.9)	1.97 (1.83)	1.35	(0.3, 10.2)	-0.57 (1.59)	-0.60	(-3.4, 4.4)
Day 10	49	2.50 (1.23)	2.40	(0.7, 5.9)	1.70 (1.36)	1.36	(0.2, 8.3)	-0.80 (1.12)	-0.61	(-3.6, 2.5)
Day 11	38	2.60 (1.33)	2.50	(0.7, 5.9)	1.75 (1.75)	1.25	(0.2, 10.3)	-0.85 (1.47)	-0.85	(-3.7, 4.4)
Day 15	61	2.48 (1.37)	2.26	(0.7, 6.9)	1.37 (1.28)	1.20	(0.2, 9.2)	-1.10 (1.29)	-0.80	(-5.2, 3.3)
Day 22	33	2.52 (1.24)	2.40	(0.7, 5.4)	1.08 (0.67)	1.00	(0.3, 3.5)	-1.44 (1.16)	-1.21	(-4.2, 1.0)
Highest Value ^e	101	2.53 (1.40)	2.20	(0.5, 6.9)	2.99 (2.09)	2.20	(0.5, 12.4)	0.46 (1.36)	0.01	(-1.5, 8.4)
Lowest Value ^e	101	2.53 (1.40)	2.20	(0.5, 6.9)	1.30 (1.15)	1.00	(0.1, 7.3)	-1.23 (1.17)	-1.00	(-5.2, 1.4)
Last Assessment ^e	101	2.53 (1.40)	2.20	(0.5, 6.9)	1.47 (1.56)	1.00	(0.3, 9.2)	-1.06 (1.56)	-1.00	(-5.2, 7.0)

^a Number of patients who had baseline and at least one post baseline value for the test parameter at specified time point.

^b Baseline summary statistics for available patients at each time point.

^c Pre-MTX IV is the last non-missing assessment prior to first dose of MTX intravenous (for patients who had pre-glucarpidase value and at least one post glucarpidase value for the test parameter).

^d Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of glucarpidase.

^e Post baseline assessment after the first dose of glucarpidase.

^f Change from baseline = post glucarpidase assessment - baseline.

Table 1.1.1.GR_N_saf
Patient Accountability
Pooled Target Population (Narrow)

	Overall n (%)	001 n (%)	002 n (%)	003 n (%)	006 n (%)	017 n (%)
All Registered Patients^a	150	16	55	20	50	9
Main Safety Population^b	150 (100.0)	16 (100.0)	55 (100.0)	20 (100.0)	50 (100.0)	9 (100.0)
Confirmed Glucarpidase Dosing	150 (100.0)	16 (100.0)	55 (100.0)	20 (100.0)	50 (100.0)	9 (100.0)
Evidence of Follow-Up ^c	149 (99.3)	16 (100.0)	55 (100.0)	19 (95.0)	50 (100.0)	9 (100.0)
Delayed MTX Elimination	124 (82.7)	8 (50.0)	47 (85.5)	16 (80.0)	44 (88.0)	9 (100.0)
Impaired Renal Function	137 (91.3)	12 (75.0)	54 (98.2)	17 (85.0)	45 (90.0)	9 (100.0)
Target Population^d	113 (75.3)	6 (37.5)	46 (83.6)	13 (65.0)	39 (78.0)	9 (100.0)
Evidence of Follow-up ^c	112 (74.7)	6 (37.5)	46 (83.6)	12 (60.0)	39 (78.0)	9 (100.0)

^a All patients who registered or enrolled in Glucarpidase treated group.

^b Main safety population includes all patients who received at least one dose of glucarpidase or had evidence of follow-up regardless of data availability of glucarpidase administration. Numbers presented are used as denominator for percentage calculation.

^c For study 017, all patients who were treated are counted as having evidence of follow-up post glucarpidase.

^d A subset of the main safety population and includes patients who satisfy the target population patient profile, i.e., having delayed MTX elimination and impaired renal function.

Table 1.1.2.GR_N_saf
Summary of Number of Patients and Length of Follow-up in Days, Overall and by Studies
Pooled Target Population (Narrow)

Study Follow-up (Days)	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Patients with Evidence of Post-glucarpidase Follow-up Overall		
n	149	112
Mean (SD)	31.0 (51.04)	33.2 (57.95)
Median	21.0	21.0
Min, Max	1, 523	1, 523
PR001-CLN-001		
n	16	6
Mean (SD)	28.6 (14.22)	22.3 (13.97)
Median	28.0	19.5
Min, Max	3, 57	3, 43
PR001-CLN-002		
n	55	46
Mean (SD)	22.8 (14.55)	21.0 (11.11)
Median	21.0	21.0
Min, Max	1, 69	1, 43
PR001-CLN-003		
n	19	12
Mean (SD)	12.1 (6.57)	12.5 (5.79)
Median	12.0	12.0
Min, Max	3, 27	5, 23

Note: For studies 001, 002, 003, and 006, the length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the last available source of follow-up. If the first glucarpidase dose date is missing, the last MTX dose date or the start of MTX dose will be used in place of glucarpidase dose. For study 017, the length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the date of completion/discontinuation.

Table 1.1.2.GR_N_saf
Summary of Number of Patients and Length of Follow-up in Days, Overall and by Studies
Pooled Target Population (Narrow)

Study Follow-up (Days)	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
PR001-CLN-006		
n	50	39
Mean (SD)	36.3 (73.46)	41.2 (82.61)
Median	20.5	22.0
Min, Max	4, 523	4, 523
PR001-CLN-017		
n	9	9
Mean (SD)	95.9 (83.62)	95.9 (83.62)
Median	43.0	43.0
Min, Max	7, 231	7, 231

Note: For studies 001, 002, 003, and 006, the length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the last available source of follow-up. If the first glucarpidase dose date is missing, the last MTX dose date or the start of MTX dose will be used in place of glucarpidase dose. For study 017, the length of follow-up is defined as days between the first glucarpidase dose and the date of completion/discontinuation.

Table 1.2.1.GR_N_saf
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Age (years)		
n	150	113
Mean (SD)	27.2 (23.06)	26.2 (22.72)
Median	16.0	15.0
Min, Max	0, 84	0, 84
Age Group (years), n (%)		
n	150	113
<12	39 (26.0)	30 (26.5)
≥ 12 to <18	44 (29.3)	36 (31.9)
≥ 18 to <65	51 (34.0)	34 (30.1)
≥ 65	16 (10.7)	13 (11.5)
Gender, n (%)		
n	112	93
Male	75 (67.0)	63 (67.7)
Female	37 (33.0)	30 (32.3)
Unknown	38	20

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^c Hepatic impairment is based on last pre-glucarpidase bilirubin evaluation.

Table 1.2.1.GR_N_saf
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Race, n (%)		
n	28	24
White or Caucasian	19 (67.9)	16 (66.7)
Non-Caucasian	9 (32.1)	8 (33.3)
American Indian or Alaska Native	2 (7.1)	2 (8.3)
Asian	1 (3.6)	1 (4.2)
Black or African American	4 (14.3)	3 (12.5)
Other	2 (7.1)	2 (8.3)
Unknown	122	89
Height (cm)		
n	150	113
Mean (SD)	157.20 (27.87)	156.66 (27.75)
Median	164.40	163.80
Min, Max	54.0, 199.5	54.0, 198.1
Weight (kg)		
n	150	113
Mean (SD)	61.74 (28.84)	61.35 (29.15)
Median	64.15	62.40
Min, Max	3.5, 122.8	6.0, 122.8

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^c Hepatic impairment is based on last pre-glucarpidase bilirubin evaluation.

Table 1.2.1.GR_N_saf
Demographic and Baseline Characteristics by Analysis Population
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
BSA^a (m²)		
n	150	113
Mean (SD)	1.61 (0.51)	1.60 (0.51)
Median	1.70	1.70
Min, Max	0.25, 2.60	0.30, 2.44
Tumor Type, n (%)		
n	145	109
Acute Lymphoblastic Leukemia	47 (32.4)	34 (31.2)
Non-Hodgkin's Lymphoma	37 (25.5)	24 (22.0)
PCNSL ^b	15 (10.3)	12 (11.0)
Osteogenic Sarcoma	37 (25.5)	31 (28.4)
Other	9 (6.2)	8 (7.3)
Unknown	5	4
Hepatic Impairment^c, n (%)		
n	116	90
Yes (Bilirubin > 3xULN)	7 (6.0)	7 (7.8)
No	109 (94.0)	83 (92.2)
Unknown	34	23

^a Use Mosteller formula if the original recorded BSA is missing.

^b PCNSL = Primary central nervous system lymphoma

^c Hepatic impairment is based on last pre-glucarpidase bilirubin evaluation.

Table 1.2.2.GR_N_saf
Methotrexate Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
MTX Dose Intravenous (g/m²)		
n	150	113
Mean (SD)	6.29 (4.27)	6.76 (4.27)
Median	5.00	5.00
Min, Max	0.01, 20.00	0.43, 20.00
Total MTX Dose^a (g)		
n	150	113
Mean (SD)	9.98 (7.10)	10.54 (6.91)
Median	7.20	7.77
Min, Max	0.00, 36.00	0.70, 32.80
Duration of MTX Dose Intravenous (hours)		
n	121	89
Mean (SD)	13.0 (10.52)	12.9 (10.49)
Median	4.5	4.5
Min, Max	1, 37	2, 37

^a Patient PR001-CLN-006-03-0317 had a MTX dose of 0.0025 g, which is rounded to 0.00 in this table.

Table 1.2.3.GR_N_saf
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Maximum Pre-Glucarpidase Local MTX Concentration (µmol/L)		
n	147	113
Mean (SD)	334.26 (478.19)	382.40 (519.64)
Median	120.66	142.40
Min, Max	2.19, 2147.43	3.61, 2147.43
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L)		
n	64	47
Mean (SD)	46.08 (92.91)	58.98 (105.43)
Median	11.68	18.40
Min, Max	0.05, 500.44	0.05, 500.44
Baseline (Pre-Glucarpidase) Central HPLC MTX Concentration (µmol/L), n (%)		
n	64	47
<50	52 (81.3)	35 (74.5)
≥50	12 (18.8)	12 (25.5)
Unknown	86	66
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L)		
n	147	113
Mean (SD)	49.58 (90.33)	55.85 (96.90)
Median	13.74	17.02
Min, Max	0.15, 609.17	0.15, 609.17

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_N_saf
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Baseline (Pre-Glucarpidase) Local MTX Concentration (µmol/L), n (%)		
n	147	113
<50	109 (74.1)	79 (69.9)
≥50	38 (25.9)	34 (30.1)
Unknown	3	0
Pre-MTX^a sCr (mg/dL)		
n	143	106
Mean (SD)	0.75 (0.43)	0.75 (0.46)
Median	0.70	0.70
Min, Max	0.20, 4.00	0.20, 4.00
Pre-MTX^a sCr CTC Grade, n (%)		
n	143	106
Grade 0	120 (83.9)	89 (84.0)
Grade 1	16 (11.2)	12 (11.3)
Grade 2	6 (4.2)	4 (3.8)
Grade 3	1 (0.7)	1 (0.9)
Unknown	7	7
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr (mg/dL)		
n	149	113
Mean (SD)	2.39 (1.31)	2.51 (1.35)
Median	2.10	2.20
Min, Max	0.53, 6.90	0.53, 6.90

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_N_saf
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Baseline (Pre-Glucarpidase) sCr CTC Grade, n (%)		
n	149	113
Grade 0	2 (1.3)	1 (0.9)
Grade 1	14 (9.4)	3 (2.7)
Grade 2	86 (57.7)	68 (60.2)
Grade 3	46 (30.9)	40 (35.4)
Grade 4	1 (0.7)	1 (0.9)
Unknown	1	0
Pre-MTX^a Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)		
n	143	106
Mean (SD)	143.34 (61.62)	144.39 (60.85)
Median	132.89	134.41
Min, Max	18.01, 373.58	18.01, 373.58
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min)		
n	149	113
Mean (SD)	48.35 (24.45)	45.52 (22.87)
Median	44.57	42.41
Min, Max	8.06, 150.35	11.53, 150.35

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.3.GR_N_saf
Pre-Glucarpidase Methotrexate Concentration and Renal Function
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Baseline (Pre-Glucarpidase) Calculated Creatinine Clearance^b (mL/min), n (%)		
n	149	113
<15 mL/min	4 (2.7)	3 (2.7)
≥15 and <30 mL/min	35 (23.5)	32 (28.3)
≥30 and <60 mL/min	67 (45.0)	50 (44.2)
≥60 mL/min	43 (28.9)	28 (24.8)
Unknown	1	0

^a Last non-missing pre-MTX value.

^b Use Schwartz formula for children up to 12 years old (inclusive) and Cockcroft-Gault formula after.

Table 1.2.4.GR_N
Rescue Regimens
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Rescue Regimen (Pre and/or Post Glucarpidase), n (%)		
n ^a	141	104
Hemodialysis	16 (11.3)	15 (14.4)
Hemofiltration	4 (2.8)	3 (2.9)
Hemoperfusion	3 (2.1)	2 (1.9)
Medication	2 (1.4)	2 (1.9)
Other	2 (1.4)	1 (1.0)

^a Studies 001, 002, 003, and 006 are included in the analysis.

Table 1.3.GR_N_saf
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
First Glucarpidase Dose (U/kg)		
n	150	113
Mean (SD)	50.01 (0.69)	50.00 (0.63)
Median	50.00	50.00
Min, Max	48.19, 51.75	48.19, 51.72
First Glucarpidase Dose (U/kg)		
n	150	113
≥ 40 - <60	150 (100.0)	113 (100.0)
First Glucarpidase Dose (U)		
n	150	113
Mean (SD)	3088.1 (1439.77)	3065.8 (1451.49)
Median	3200.0	3120.0
Min, Max	175, 6100	300, 6100
Number of Glucarpidase Doses^a, n (%)		
n	150	113
1	150 (100.0)	113 (100.0)

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^c Batch number are assigned to treated patients based on the study in which the patient was enrolled.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.3.GR_N_saf
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Cumulative Glucarpidase Dose (U/kg)		
n	150	113
Mean (SD)	50.0 (0.69)	50.0 (0.63)
Median	50.0	50.0
Min, Max	48, 52	48, 52
Cumulative Glucarpidase Dose (U/kg)		
n	150	113
≥ 40 - <60	150 (100.0)	113 (100.0)
Cumulative Glucarpidase Dose (U)		
n	150	113
Mean (SD)	3088.1 (1439.77)	3065.8 (1451.49)
Median	3200.0	3120.0
Min, Max	175, 6100	300, 6100

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^c Batch number are assigned to treated patients based on the study in which the patient was enrolled.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.3.GR_N_saf
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Time Interval between IV MTX and the First Glucarpidase Dose (days)^b		
n	150	113
Mean (SD)	3.9 (1.58)	4.1 (1.66)
Median	3.0	4.0
Min, Max	2, 10	2, 10
Time Interval between IV MTX and the First Glucarpidase Dose (days)^b, n (%)		
n	150	113
1	0	0
2	15 (10.0)	9 (8.0)
3	66 (44.0)	47 (41.6)
4	28 (18.7)	20 (17.7)
>4	41 (27.3)	37 (32.7)

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^c Batch number are assigned to treated patients based on the study in which the patient was enrolled.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.3.GR_N_saf
Glucarpidase Administration
Pooled Target Population (Narrow)

Parameter	Main Safety (N=150)	Target Population (N=113)
Glucarpidase Batch^c		
n	150	113
CAMR Lot 004	91 (60.7)	65 (57.5)
Lots 2090302, 2090601	59 (39.3)	48 (42.5)

^a Number of glucarpidase doses derived from both confirmed glucarpidase dosing DCF and other data source.

^b Days between intravenous MTX and the first glucarpidase = date of the first glucarpidase dose - start date of intravenous MTX dose + 1.

^c Batch number are assigned to treated patients based on the study in which the patient was enrolled.

Note: With exception of number of glucarpidase doses, all other glucarpidase dose summaries are based on available glucarpidase dose DCF.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Event	131 (87.9)	96 (85.7)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	123 (82.6)	89 (79.5)
Gastrointestinal Disorders	80 (53.7)	61 (54.5)
Vomiting	43 (28.9)	31 (27.7)
Nausea	42 (28.2)	34 (30.4)
Stomatitis	42 (28.2)	34 (30.4)
Diarrhoea	23 (15.4)	22 (19.6)
Abdominal Pain	7 (4.7)	6 (5.4)
Abdominal Pain Upper	3 (2.0)	2 (1.8)
Constipation	2 (1.3)	2 (1.8)
Dysphagia	2 (1.3)	2 (1.8)
Abdominal Discomfort	1 (0.7)	1 (0.9)
Abdominal Distension	1 (0.7)	1 (0.9)
Abdominal Pain Lower	1 (0.7)	1 (0.9)
Ascites	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastritis Erosive	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Ileus	1 (0.7)	0
Ileus Paralytic	1 (0.7)	1 (0.9)
Oral Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Paraesthesia Oral	1 (0.7)	1 (0.9)
Proctalgia	1 (0.7)	1 (0.9)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.7)	1 (0.9)
Investigations	53 (35.6)	41 (36.6)
Blood Creatinine Abnormal	16 (10.7)	10 (8.9)
Liver Function Test Abnormal	12 (8.1)	7 (6.3)
Neutrophil Count Abnormal	8 (5.4)	8 (7.1)
Blood Bilirubin Abnormal	7 (4.7)	6 (5.4)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	7 (4.7)	6 (5.4)
Alanine Aminotransferase Abnormal	5 (3.4)	4 (3.6)
Blood Creatinine Increased	5 (3.4)	3 (2.7)
General Physical Condition Abnormal	5 (3.4)	2 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	4 (2.7)	3 (2.7)
Haemoglobin Decreased	4 (2.7)	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149)		Target Population ^a (N=112)	
	n	(%)	n	(%)
Platelet Count Decreased	4	(2.7)	3	(2.7)
White Blood Cell Count Decreased	4	(2.7)	3	(2.7)
Blood Bilirubin Increased	3	(2.0)	2	(1.8)
Haemoglobin Abnormal	3	(2.0)	3	(2.7)
Alanine Aminotransferase Increased	2	(1.3)	2	(1.8)
Aspartate Aminotransferase Increased	2	(1.3)	2	(1.8)
Prothrombin Time Prolonged	2	(1.3)	2	(1.8)
Blood Albumin Abnormal	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Calcium Abnormal	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Creatine Abnormal	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Glucose Abnormal	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Magnesium Decreased	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Phosphorus Increased	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Potassium Decreased	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Pressure Increased	1	(0.7)	0	
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1	(0.7)	1	(0.9)
Blood Urea Increased	1	(0.7)	1	(0.9)
Body Temperature Increased	1	(0.7)	1	(0.9)
Brain Scan Abnormal	1	(0.7)	1	(0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
C-Reactive Protein Increased	1 (0.7)	0
Citrobacter Test Positive	1 (0.7)	1 (0.9)
Cytomegalovirus Test	1 (0.7)	0
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Echocardiogram Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Ejection Fraction Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Gallop Rhythm Present	1 (0.7)	1 (0.9)
Haematology Test Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Simplex Virus Test Positive	1 (0.7)	1 (0.9)
Specific Gravity Urine Increased	1 (0.7)	0
Weight Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
White Blood Cell Count Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Renal and Urinary Disorders	46 (30.9)	37 (33.0)
Renal Disorder	35 (23.5)	31 (27.7)
Nephropathy Toxic	6 (4.0)	1 (0.9)
Haematuria	2 (1.3)	2 (1.8)
Nephrolithiasis	1 (0.7)	1 (0.9)
Proteinuria	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Renal Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Renal Impairment	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	42 (28.2)	30 (26.8)
Haematotoxicity	12 (8.1)	4 (3.6)
Neutropenia	10 (6.7)	9 (8.0)
Anaemia	9 (6.0)	7 (6.3)
Thrombocytopenia	8 (5.4)	6 (5.4)
Platelet Disorder	6 (4.0)	6 (5.4)
Bone Marrow Failure	4 (2.7)	2 (1.8)
Febrile Neutropenia	4 (2.7)	4 (3.6)
Pancytopenia	4 (2.7)	2 (1.8)
Leukopenia	3 (2.0)	2 (1.8)
White Blood Cell Disorder	2 (1.3)	2 (1.8)
Blood Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Coagulopathy	1 (0.7)	1 (0.9)
Lymphopenia	1 (0.7)	1 (0.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	41 (27.5)	29 (25.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Pyrexia	16 (10.7)	10 (8.9)
Mucosal Inflammation	13 (8.7)	6 (5.4)
Oedema	4 (2.7)	3 (2.7)
Asthenia	3 (2.0)	2 (1.8)
Disease Progression	3 (2.0)	3 (2.7)
Fatigue	3 (2.0)	2 (1.8)
Feeling Hot	3 (2.0)	3 (2.7)
Pain	3 (2.0)	3 (2.7)
Chills	2 (1.3)	2 (1.8)
Death	2 (1.3)	2 (1.8)
Gait Disturbance	2 (1.3)	2 (1.8)
Chest Pain	1 (0.7)	0
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Obstruction	1 (0.7)	0
Oedema Peripheral	1 (0.7)	1 (0.9)
Nervous System Disorders	29 (19.5)	21 (18.8)
Nervous System Disorder	8 (5.4)	6 (5.4)
Neurotoxicity	6 (4.0)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149)		Target Population ^a (N=112)	
	n	(%)	n	(%)
Somnolence	5	(3.4)	4	(3.6)
Lethargy	4	(2.7)	4	(3.6)
Headache	3	(2.0)	2	(1.8)
Cerebral Haemorrhage	2	(1.3)	1	(0.9)
Coma	2	(1.3)	1	(0.9)
Dizziness	2	(1.3)	2	(1.8)
Tremor	2	(1.3)	2	(1.8)
Basilar Artery Thrombosis	1	(0.7)	1	(0.9)
Cerebral Infarction	1	(0.7)	1	(0.9)
Depressed Level of Consciousness	1	(0.7)	0	
Diabetic Hyperosmolar Coma	1	(0.7)	1	(0.9)
Disturbance in Attention	1	(0.7)	1	(0.9)
Dysarthria	1	(0.7)	1	(0.9)
Dysgeusia	1	(0.7)	1	(0.9)
Encephalitis	1	(0.7)	0	
Encephalopathy	1	(0.7)	0	
Hemiparesis	1	(0.7)	0	
Hemiplegia	1	(0.7)	1	(0.9)
Hydrocephalus	1	(0.7)	0	

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Hypoaesthesia	1 (0.7)	0
Hypotonia	1 (0.7)	1 (0.9)
Intracranial Pressure Increased	1 (0.7)	0
Loss of Proprioception	1 (0.7)	0
Motor Dysfunction	1 (0.7)	1 (0.9)
Neurological Decompensation	1 (0.7)	0
Paraesthesia	1 (0.7)	1 (0.9)
Quadriplegia	1 (0.7)	0
Sensory Loss	1 (0.7)	0
Speech Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	25 (16.8)	15 (13.4)
Pleural Effusion	5 (3.4)	2 (1.8)
Lung Infiltration	4 (2.7)	3 (2.7)
Respiratory Failure	4 (2.7)	2 (1.8)
Cough	3 (2.0)	2 (1.8)
Dyspnoea	3 (2.0)	2 (1.8)
Lung Disorder	3 (2.0)	2 (1.8)
Respiratory Disorder	2 (1.3)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Tachypnoea	2 (1.3)	1 (0.9)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Acute Respiratory Failure	1 (0.7)	0
Aspiration	1 (0.7)	1 (0.9)
Haemoptysis	1 (0.7)	0
Hyperventilation	1 (0.7)	0
Interstitial Lung Disease	1 (0.7)	1 (0.9)
Oropharyngeal Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Arrest	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Depression	1 (0.7)	1 (0.9)
Sinus Disorder	1 (0.7)	0
Throat Irritation	1 (0.7)	0
Throat Tightness	1 (0.7)	0
Infections and Infestations	24 (16.1)	15 (13.4)
Infection	7 (4.7)	2 (1.8)
Pneumonia	5 (3.4)	3 (2.7)
Sepsis	4 (2.7)	4 (3.6)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	1 (0.9)
Urinary Tract Infection Enterococcal	2 (1.3)	2 (1.8)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	0
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Candidiasis	1 (0.7)	1 (0.9)
Cardiac Valve Vegetation	1 (0.7)	1 (0.9)
Catheter Site Cellulitis	1 (0.7)	1 (0.9)
Cellulitis	1 (0.7)	1 (0.9)
Clostridial Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Lung Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Mastoiditis	1 (0.7)	0
Neutropenic Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Septic Shock	1 (0.7)	0
Sinusitis	1 (0.7)	1 (0.9)
Staphylococcal Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Urinary Tract Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	21 (14.1)	16 (14.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a	Target Population ^a
	(N=149) n (%)	(N=112) n (%)
Hypokalaemia	6 (4.0)	5 (4.5)
Hypocalcaemia	5 (3.4)	4 (3.6)
Decreased Appetite	4 (2.7)	3 (2.7)
Hypomagnesaemia	3 (2.0)	2 (1.8)
Hyponatraemia	3 (2.0)	3 (2.7)
Hypercalcaemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Hyperglycaemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hypernatraemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Hyperphosphataemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hyperuricaemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hypoalbuminaemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hypophosphataemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Metabolic Acidosis	2 (1.3)	1 (0.9)
Acidosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Dehydration	1 (0.7)	1 (0.9)
Hyperkalaemia	1 (0.7)	1 (0.9)
Malnutrition	1 (0.7)	0
Metabolic Alkalosis	1 (0.7)	0
Tetany	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Vascular Disorders	20 (13.4)	15 (13.4)
Hypertension	9 (6.0)	9 (8.0)
Flushing	5 (3.4)	4 (3.6)
Hypotension	4 (2.7)	1 (0.9)
Deep Vein Thrombosis	2 (1.3)	1 (0.9)
Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	17 (11.4)	14 (12.5)
Skin Disorder	6 (4.0)	6 (5.4)
Rash	5 (3.4)	4 (3.6)
Pruritus	2 (1.3)	2 (1.8)
Erythema	1 (0.7)	1 (0.9)
Petechiae	1 (0.7)	0
Photosensitivity Reaction	1 (0.7)	1 (0.9)
Rash Follicular	1 (0.7)	0
Skin Exfoliation	1 (0.7)	0
Skin Reaction	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin Toxicity	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Hepatobiliary Disorders	10 (6.7)	3 (2.7)
Hepatotoxicity	7 (4.7)	0
Liver Disorder	3 (2.0)	3 (2.7)
Psychiatric Disorders	7 (4.7)	4 (3.6)
Anxiety	2 (1.3)	2 (1.8)
Confusional State	2 (1.3)	1 (0.9)
Agitation	1 (0.7)	1 (0.9)
Depression	1 (0.7)	0
Insomnia	1 (0.7)	1 (0.9)
Sopor	1 (0.7)	0
Cardiac Disorders	6 (4.0)	3 (2.7)
Cardiac Failure	2 (1.3)	1 (0.9)
Arrhythmia	1 (0.7)	1 (0.9)
Bradycardia	1 (0.7)	0
Cardiac Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Cardiovascular Disorder	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Sinus Tachycardia	1 (0.7)	1 (0.9)
Ventricular Extrasystoles	1 (0.7)	1 (0.9)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	4 (2.7)	1 (0.9)
Pain in Extremity	2 (1.3)	0
Flank Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Joint Effusion	1 (0.7)	0
Musculoskeletal Stiffness	1 (0.7)	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	3 (2.0)	3 (2.7)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2.0)	3 (2.7)
Surgical and Medical Procedures	3 (2.0)	2 (1.8)
Appendectomy	1 (0.7)	0
Packed Red Blood Cell Transfusion	1 (0.7)	1 (0.9)
Transfusion	1 (0.7)	1 (0.9)
Eye Disorders	2 (1.3)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a.GR_N
Summary of Reported Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Strabismus	1 (0.7)	1 (0.9)
Vision Blurred	1 (0.7)	1 (0.9)
Immune System Disorders	2 (1.3)	1 (0.9)
Drug Hypersensitivity	1 (0.7)	0
Hypersensitivity	1 (0.7)	1 (0.9)
Ear and Labyrinth Disorders	1 (0.7)	0
Middle Ear Effusion	1 (0.7)	0
Endocrine Disorders	1 (0.7)	0
Diabetes Insipidus	1 (0.7)	0
Not Coded	1 (0.7)	1 (0.9)
Not Coded	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1a_SUMGR_N
Summary of Reported Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Adverse Event	131 (87.9)	96 (85.7)
Maximum Grade		
Grade ≤ 2	34 (22.8)	24 (21.4)
Grade ≥ 3	93 (62.4)	70 (62.5)
Unknown	4 (2.7)	2 (1.8)
Patients with at Least One Serious Adverse Event	62 (41.6)	46 (41.1)
Patients with at Least One Adverse Event with Outcome of Death	22 (14.8)	18 (16.1)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Adverse Event	10 (6.7)	7 (6.3)
Maximum Grade	0	0
Grade ≤ 2	2 (1.3)	0
Grade ≥ 3	2 (1.3)	2 (1.8)
Unknown	6 (4.0)	5 (4.5)
Patients with at Least One Potential Hypersensitivity Serious Adverse Event	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Event	131 (87.9)	96 (85.7)
Gastrointestinal Disorders	80 (53.7)	61 (54.5)
Vomiting	43 (28.9)	31 (27.7)
Nausea	42 (28.2)	34 (30.4)
Stomatitis	42 (28.2)	34 (30.4)
Diarrhoea	23 (15.4)	22 (19.6)
Abdominal Pain	7 (4.7)	6 (5.4)
Abdominal Pain Upper	3 (2.0)	2 (1.8)
Constipation	2 (1.3)	2 (1.8)
Dysphagia	2 (1.3)	2 (1.8)
Abdominal Discomfort	1 (0.7)	1 (0.9)
Abdominal Distension	1 (0.7)	1 (0.9)
Abdominal Pain Lower	1 (0.7)	1 (0.9)
Ascites	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastritis Erosive	1 (0.7)	0
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Ileus	1 (0.7)	0
Ileus Paralytic	1 (0.7)	1 (0.9)
Oral Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Paraesthesia Oral	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Proctalgia	1 (0.7)	1 (0.9)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.7)	1 (0.9)
Investigations	53 (35.6)	41 (36.6)
Blood Creatinine Abnormal	16 (10.7)	10 (8.9)
Liver Function Test Abnormal	12 (8.1)	7 (6.3)
Neutrophil Count Abnormal	8 (5.4)	8 (7.1)
Blood Bilirubin Abnormal	7 (4.7)	6 (5.4)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	7 (4.7)	6 (5.4)
Alanine Aminotransferase Abnormal	5 (3.4)	4 (3.6)
Blood Creatinine Increased	5 (3.4)	3 (2.7)
General Physical Condition Abnormal	5 (3.4)	2 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	4 (2.7)	3 (2.7)
Haemoglobin Decreased	4 (2.7)	3 (2.7)
Platelet Count Decreased	4 (2.7)	3 (2.7)
White Blood Cell Count Decreased	4 (2.7)	3 (2.7)
Blood Bilirubin Increased	3 (2.0)	2 (1.8)
Haemoglobin Abnormal	3 (2.0)	3 (2.7)
Alanine Aminotransferase Increased	2 (1.3)	2 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Increased	2 (1.3)	2 (1.8)
Prothrombin Time Prolonged	2 (1.3)	2 (1.8)
Blood Albumin Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Blood Calcium Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Creatine Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Glucose Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Magnesium Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Phosphorus Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Potassium Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Pressure Increased	1 (0.7)	0
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Urea Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Body Temperature Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Brain Scan Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
C-Reactive Protein Increased	1 (0.7)	0
Citrobacter Test Positive	1 (0.7)	1 (0.9)
Cytomegalovirus Test	1 (0.7)	0
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Echocardiogram Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Ejection Fraction Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Gallop Rhythm Present	1 (0.7)	1 (0.9)
Haematology Test Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Simplex Virus Test Positive	1 (0.7)	1 (0.9)
Specific Gravity Urine Increased	1 (0.7)	0
Weight Increased	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
White Blood Cell Count Increased	1 (0.7)	1 (0.9)
Renal and Urinary Disorders	46 (30.9)	37 (33.0)
Renal Disorder	35 (23.5)	31 (27.7)
Nephropathy Toxic	6 (4.0)	1 (0.9)
Haematuria	2 (1.3)	2 (1.8)
Nephrolithiasis	1 (0.7)	1 (0.9)
Proteinuria	1 (0.7)	1 (0.9)
Renal Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Renal Impairment	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	42 (28.2)	30 (26.8)
Haematotoxicity	12 (8.1)	4 (3.6)
Neutropenia	10 (6.7)	9 (8.0)
Anaemia	9 (6.0)	7 (6.3)
Thrombocytopenia	8 (5.4)	6 (5.4)
Platelet Disorder	6 (4.0)	6 (5.4)
Bone Marrow Failure	4 (2.7)	2 (1.8)
Febrile Neutropenia	4 (2.7)	4 (3.6)
Pancytopenia	4 (2.7)	2 (1.8)
Leukopenia	3 (2.0)	2 (1.8)
White Blood Cell Disorder	2 (1.3)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Blood Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Coagulopathy	1 (0.7)	1 (0.9)
Lymphopenia	1 (0.7)	1 (0.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	41 (27.5)	29 (25.9)
Pyrexia	16 (10.7)	10 (8.9)
Mucosal Inflammation	13 (8.7)	6 (5.4)
Oedema	4 (2.7)	3 (2.7)
Asthenia	3 (2.0)	2 (1.8)
Disease Progression	3 (2.0)	3 (2.7)
Fatigue	3 (2.0)	2 (1.8)
Feeling Hot	3 (2.0)	3 (2.7)
Pain	3 (2.0)	3 (2.7)
Chills	2 (1.3)	2 (1.8)
Death	2 (1.3)	2 (1.8)
Gait Disturbance	2 (1.3)	2 (1.8)
Chest Pain	1 (0.7)	0
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Obstruction	1 (0.7)	0
Oedema Peripheral	1 (0.7)	1 (0.9)
Nervous System Disorders	29 (19.5)	21 (18.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Nervous System Disorder	8 (5.4)	6 (5.4)
Neurotoxicity	6 (4.0)	2 (1.8)
Somnolence	5 (3.4)	4 (3.6)
Lethargy	4 (2.7)	4 (3.6)
Headache	3 (2.0)	2 (1.8)
Cerebral Haemorrhage	2 (1.3)	1 (0.9)
Coma	2 (1.3)	1 (0.9)
Dizziness	2 (1.3)	2 (1.8)
Tremor	2 (1.3)	2 (1.8)
Basilar Artery Thrombosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Cerebral Infarction	1 (0.7)	1 (0.9)
Depressed Level of Consciousness	1 (0.7)	0
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (0.7)	1 (0.9)
Disturbance in Attention	1 (0.7)	1 (0.9)
Dysarthria	1 (0.7)	1 (0.9)
Dysgeusia	1 (0.7)	1 (0.9)
Encephalitis	1 (0.7)	0
Encephalopathy	1 (0.7)	0
Hemiparesis	1 (0.7)	0
Hemiplegia	1 (0.7)	1 (0.9)
Hydrocephalus	1 (0.7)	0
Hypoaesthesia	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Hypotonia	1 (0.7)	1 (0.9)
Intracranial Pressure Increased	1 (0.7)	0
Loss of Proprioception	1 (0.7)	0
Motor Dysfunction	1 (0.7)	1 (0.9)
Neurological Decompensation	1 (0.7)	0
Paraesthesia	1 (0.7)	1 (0.9)
Quadriplegia	1 (0.7)	0
Sensory Loss	1 (0.7)	0
Speech Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	25 (16.8)	15 (13.4)
Pleural Effusion	5 (3.4)	2 (1.8)
Lung Infiltration	4 (2.7)	3 (2.7)
Respiratory Failure	4 (2.7)	2 (1.8)
Cough	3 (2.0)	2 (1.8)
Dyspnoea	3 (2.0)	2 (1.8)
Lung Disorder	3 (2.0)	2 (1.8)
Respiratory Disorder	2 (1.3)	1 (0.9)
Tachypnoea	2 (1.3)	1 (0.9)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Acute Respiratory Failure	1 (0.7)	0
Aspiration	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Haemoptysis	1 (0.7)	0
Hyperventilation	1 (0.7)	0
Interstitial Lung Disease	1 (0.7)	1 (0.9)
Oropharyngeal Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Arrest	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Depression	1 (0.7)	1 (0.9)
Sinus Disorder	1 (0.7)	0
Throat Irritation	1 (0.7)	0
Throat Tightness	1 (0.7)	0
Infections and Infestations	24 (16.1)	15 (13.4)
Infection	7 (4.7)	2 (1.8)
Pneumonia	5 (3.4)	3 (2.7)
Sepsis	4 (2.7)	4 (3.6)
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	1 (0.9)
Urinary Tract Infection Enterococcal	2 (1.3)	2 (1.8)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	0
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Candidiasis	1 (0.7)	1 (0.9)
Cardiac Valve Vegetation	1 (0.7)	1 (0.9)
Catheter Site Cellulitis	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Cellulitis	1 (0.7)	1 (0.9)
Clostridial Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Lung Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Mastoiditis	1 (0.7)	0
Neutropenic Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Septic Shock	1 (0.7)	0
Sinusitis	1 (0.7)	1 (0.9)
Staphylococcal Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Urinary Tract Infection	1 (0.7)	1 (0.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	21 (14.1)	16 (14.3)
Hypokalaemia	6 (4.0)	5 (4.5)
Hypocalcaemia	5 (3.4)	4 (3.6)
Decreased Appetite	4 (2.7)	3 (2.7)
Hypomagnesaemia	3 (2.0)	2 (1.8)
Hyponatraemia	3 (2.0)	3 (2.7)
Hypercalcaemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Hyperglycaemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hypernatraemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Hyperphosphataemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hyperuricaemia	2 (1.3)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring ≥ 10% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Hypoalbuminaemia	2 (1.3)	2 (1.8)
Hypophosphataemia	2 (1.3)	1 (0.9)
Metabolic Acidosis	2 (1.3)	1 (0.9)
Acidosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Dehydration	1 (0.7)	1 (0.9)
Hyperkalaemia	1 (0.7)	1 (0.9)
Malnutrition	1 (0.7)	0
Metabolic Alkalosis	1 (0.7)	0
Tetany	1 (0.7)	0
Vascular Disorders	20 (13.4)	15 (13.4)
Hypertension	9 (6.0)	9 (8.0)
Flushing	5 (3.4)	4 (3.6)
Hypotension	4 (2.7)	1 (0.9)
Deep Vein Thrombosis	2 (1.3)	1 (0.9)
Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	17 (11.4)	14 (12.5)
Skin Disorder	6 (4.0)	6 (5.4)
Rash	5 (3.4)	4 (3.6)
Pruritus	2 (1.3)	2 (1.8)
Erythema	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.1aP.GR_N
Summary of Reported Adverse Events occurring $\geq 10\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Petechiae	1 (0.7)	0
Photosensitivity Reaction	1 (0.7)	1 (0.9)
Rash Follicular	1 (0.7)	0
Skin Exfoliation	1 (0.7)	0
Skin Reaction	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin Toxicity	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Main Safety^a (N=149)				
Patients with at Least One Event	93 (62.4)	105 (70.5)	58 (38.9)	81 (54.4)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	84 (56.4)	99 (66.4)	50 (33.6)	77 (51.7)
Blood and Lymphatic System Disorders	32 (21.5)	38 (25.5)	17 (11.4)	24 (16.1)
Anaemia	5 (3.4)	6 (4.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Blood Disorder	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Bone Marrow Failure	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)	4 (2.7)
Coagulopathy	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Febrile Neutropenia	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Haematotoxicity	10 (6.7)	11 (7.4)	8 (5.4)	9 (6.0)
Leukopenia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Neutropenia	7 (4.7)	8 (5.4)	5 (3.4)	6 (4.0)
Pancytopenia	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
Platelet Disorder	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Thrombocytopenia	3 (2.0)	5 (3.4)	0	2 (1.3)
White Blood Cell Disorder	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiac Disorders	2 (1.3)	6 (4.0)	2 (1.3)	6 (4.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Arrhythmia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Bradycardia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cardiac Failure	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Cardiovascular Disorder	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Sinus Tachycardia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Ventricular Extrasystoles	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Ear and Labyrinth Disorders	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Middle Ear Effusion	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Endocrine Disorders	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Diabetes Insipidus	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Eye Disorders	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Strabismus	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gastrointestinal Disorders	27 (18.1)	36 (24.2)	10 (6.7)	20 (13.4)
Abdominal Discomfort	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Abdominal Pain	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Abdominal Pain Lower	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Abdominal Pain Upper	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Ascites	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Diarrhoea	2 (1.3)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Dysphagia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastritis Erosive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Ileus	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ileus Paralytic	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nausea	11 (7.4)	14 (9.4)	2 (1.3)	5 (3.4)
Oral Pain	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Paraesthesia Oral	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Proctalgia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Stomatitis	15 (10.1)	15 (10.1)	8 (5.4)	8 (5.4)
Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Vomiting	11 (7.4)	15 (10.1)	2 (1.3)	6 (4.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	15 (10.1)	33 (22.1)	7 (4.7)	29 (19.5)
Asthenia	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Chest Pain	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Chills	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Death	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Disease Progression	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Fatigue	1 (0.7)	3 (2.0)	0	2 (1.3)
Feeling Hot	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Gait Disturbance	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Mucosal Inflammation	8 (5.4)	9 (6.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Obstruction	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Oedema	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Oedema Peripheral	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pain	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Pyrexia	0	9 (6.0)	0	9 (6.0)
Hepatobiliary Disorders	5 (3.4)	6 (4.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Hepatotoxicity	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Liver Disorder	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Immune System Disorders	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Drug Hypersensitivity	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypersensitivity	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Infections and Infestations	10 (6.7)	22 (14.8)	7 (4.7)	20 (13.4)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Candidiasis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cardiac Valve Vegetation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Catheter Site Cellulitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cellulitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Clostridial Infection	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Infection	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
Lung Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Mastoiditis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Neutropenic Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Pneumonia	2 (1.3)	5 (3.4)	1 (0.7)	4 (2.7)
Sepsis	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
Septic Shock	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Sinusitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Staphylococcal Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Urinary Tract Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Investigations	33 (22.1)	42 (28.2)	17 (11.4)	29 (19.5)
Alanine Aminotransferase Abnormal	5 (3.4)	5 (3.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Blood Bilirubin Abnormal	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood Bilirubin Increased	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Blood Calcium Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Creatine Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Creatinine Abnormal	5 (3.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood Creatinine Increased	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Blood Glucose Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Magnesium Decreased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Phosphorus Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Potassium Decreased	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Pressure Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Urea Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Brain Scan Abnormal	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
C-Reactive Protein Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Citrobacter Test Positive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cytomegalovirus Test	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Echocardiogram Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ejection Fraction Decreased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gallop Rhythm Present	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
General Physical Condition Abnormal	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Haematology Test Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Haemoglobin Abnormal	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Haemoglobin Decreased	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Liver Function Test Abnormal	6 (4.0)	6 (4.0)	4 (2.7)	4 (2.7)
Neutrophil Count Abnormal	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.7)
Platelet Count Decreased	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Simplex Virus Test Positive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Specific Gravity Urine Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
White Blood Cell Count Decreased	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
White Blood Cell Count Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Metabolism and Nutrition Disorders	7 (4.7)	14 (9.4)	3 (2.0)	11 (7.4)
Decreased Appetite	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Dehydration	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Hyperkalaemia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypernatraemia	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hyperphosphataemia	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hyperuricaemia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Hypocalcaemia	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypokalaemia	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Hypophosphataemia	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Malnutrition	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Metabolic Acidosis	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Metabolic Alkalosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tetany	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Flank Pain	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Joint Effusion	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Musculoskeletal Stiffness	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pain in Extremity	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
Nervous System Disorders	13 (8.7)	22 (14.8)	7 (4.7)	18 (12.1)
Basilar Artery Thrombosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Cerebral Infarction	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Coma	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Depressed Level of Consciousness	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Diabetic Hyperosmolar Coma	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Disturbance in Attention	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dizziness	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Dysarthria	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dysgeusia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Encephalitis	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Encephalopathy	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Headache	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hemiparesis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hemiplegia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hydrocephalus	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypotonia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Intracranial Pressure Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lethargy	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Loss of Proprioception	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Motor Dysfunction	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Nervous System Disorder	7 (4.7)	7 (4.7)	5 (3.4)	5 (3.4)
Neurological Decompensation	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Neurotoxicity	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Paraesthesia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Quadriplegia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Sensory Loss	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Somnolence	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Speech Disorder	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tremor	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Not Coded	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Not Coded	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Psychiatric Disorders	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Confusional State	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Depression	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Insomnia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Sopor	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Renal and Urinary Disorders	23 (15.4)	25 (16.8)	8 (5.4)	10 (6.7)
Nephrolithiasis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nephropathy Toxic	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Renal Disorder	20 (13.4)	20 (13.4)	8 (5.4)	8 (5.4)
Renal Failure	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Renal Impairment	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	7 (4.7)	21 (14.1)	3 (2.0)	19 (12.8)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Acute Respiratory Failure	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Aspiration	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cough	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety ^a (N=149)		Severity Grade, n (%)			
		≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
System Organ Class	Preferred Term				
	Dyspnoea	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
	Haemoptysis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Hyperventilation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Interstitial Lung Disease	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Lung Disorder	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
	Lung Infiltration	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
	Oropharyngeal Pain	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Pleural Effusion	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
	Pulmonary Haemorrhage	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Respiratory Arrest	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Respiratory Depression	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Respiratory Disorder	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
	Respiratory Failure	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
	Sinus Disorder	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Tachypnoea	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Skin and Subcutaneous	Tissue Disorders	2 (1.3)	8 (5.4)	1 (0.7)	7 (4.7)
	Erythema	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Rash	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
	Rash Follicular	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Main Safety^a (N=149)				
Skin Disorder	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Skin Exfoliation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Surgical and Medical Procedures				
Appendectomy	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Packed Red Blood Cell Transfusion	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Transfusion	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Vascular Disorders				
Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Deep Vein Thrombosis	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Flushing	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Hypertension	3 (2.0)	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.0)
Hypotension	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Patients with at Least One Event	70 (62.5)	77 (68.8)	46 (41.1)	60 (53.6)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	61 (54.5)	71 (63.4)	38 (33.9)	56 (50.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	24 (21.4)	27 (24.1)	11 (9.8)	15 (13.4)
Anaemia	5 (4.5)	5 (4.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Disorder	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Bone Marrow Failure	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
Coagulopathy	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Febrile Neutropenia	4 (3.6)	4 (3.6)	0	0
Haematotoxicity	3 (2.7)	4 (3.6)	3 (2.7)	4 (3.6)
Leukopenia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Neutropenia	7 (6.3)	8 (7.1)	5 (4.5)	6 (5.4)
Pancytopenia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Platelet Disorder	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Thrombocytopenia	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
White Blood Cell Disorder	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Cardiac Disorders	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Arrhythmia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Cardiac Failure	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sinus Tachycardia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Ventricular Extrasystoles	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eye Disorders	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Strabismus	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal Disorders	22 (19.6)	27 (24.1)	9 (8.0)	15 (13.4)
Abdominal Discomfort	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Abdominal Pain	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Abdominal Pain Lower	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Abdominal Pain Upper	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Ascites	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Diarrhoea	2 (1.8)	3 (2.7)	0	1 (0.9)
Dysphagia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Ileus Paralytic	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nausea	8 (7.1)	11 (9.8)	1 (0.9)	4 (3.6)
Oral Pain	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population ^a (N=112)				
Paraesthesia Oral	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Proctalgia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Stomatitis	14 (12.5)	14 (12.5)	8 (7.1)	8 (7.1)
Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vomiting	8 (7.1)	10 (8.9)	1 (0.9)	3 (2.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	9 (8.0)	23 (20.5)	6 (5.4)	21 (18.8)
Asthenia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Chills	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Death	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
Disease Progression	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)
Fatigue	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Feeling Hot	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
Gait Disturbance	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Mucosal Inflammation	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Multi-Organ Failure	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Oedema	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Oedema Peripheral	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pain	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Pyrexia	0	5 (4.5)	0	5 (4.5)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Hepatobiliary Disorders	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Liver Disorder	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Immune System Disorders	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypersensitivity	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infections and Infestations	6 (5.4)	14 (12.5)	3 (2.7)	12 (10.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Candidiasis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac Valve Vegetation	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Catheter Site Cellulitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cellulitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Clostridial Infection	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Lung Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Neutropenic Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Neutropenic Sepsis	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Pneumonia	1 (0.9)	3 (2.7)	0	2 (1.8)
Sepsis	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (3.6)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Sinusitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Staphylococcal Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Urinary Tract Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Investigations	27 (24.1)	33 (29.5)	15 (13.4)	23 (20.5)
Alanine Aminotransferase Abnormal	4 (3.6)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Blood Bilirubin Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Bilirubin Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Calcium Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Creatine Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Creatinine Abnormal	4 (3.6)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Creatinine Increased	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Blood Glucose Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Magnesium Decreased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Phosphorus Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Potassium Decreased	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Blood Urea Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Brain Scan Abnormal	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Citrobacter Test Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Echocardiogram Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Ejection Fraction Decreased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gallop Rhythm Present	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
General Physical Condition Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Haematology Test Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Haemoglobin Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Haemoglobin Decreased	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Liver Function Test Abnormal	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
Neutrophil Count Abnormal	7 (6.3)	7 (6.3)	7 (6.3)	7 (6.3)
Platelet Count Decreased	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Simplex Virus Test Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
White Blood Cell Count Decreased	3 (2.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.8)
White Blood Cell Count Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Metabolism and Nutrition Disorders	6 (5.4)	10 (8.9)	3 (2.7)	7 (6.3)
Decreased Appetite	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Dehydration	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
Hyperkalaemia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Hypernatraemia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperphosphataemia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Hyperuricaemia	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
Hypocalcaemia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Hypokalaemia	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Hypophosphataemia	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Metabolic Acidosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Flank Pain	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Nervous System Disorders	9 (8.0)	17 (15.2)	5 (4.5)	14 (12.5)
Basilar Artery Thrombosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Cerebral Infarction	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Coma	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Diabetic Hyperosmolar Coma	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Disturbance in Attention	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dizziness	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Dysarthria	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dysgeusia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Headache	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Hemiplegia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypotonia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lethargy	1 (0.9)	4 (3.6)	0	3 (2.7)
Motor Dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Nervous System Disorder	5 (4.5)	5 (4.5)	4 (3.6)	4 (3.6)
Paraesthesia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Somnolence	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
Speech Disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tremor	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Not Coded	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Not Coded	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Psychiatric Disorders	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Insomnia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal and Urinary Disorders	21 (18.8)	23 (20.5)	7 (6.3)	9 (8.0)
Nephrolithiasis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nephropathy Toxic	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Renal Disorder	19 (17.0)	19 (17.0)	7 (6.3)	7 (6.3)
Renal Failure	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal Impairment	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	4 (3.6)	12 (10.7)	1 (0.9)	11 (9.8)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Aspiration	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cough	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dyspnoea	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Interstitial Lung Disease	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Lung Disorder	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Lung Infiltration	1 (0.9)	3 (2.7)	0	2 (1.8)
Oropharyngeal Pain	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pleural Effusion	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pulmonary Haemorrhage	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Arrest	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Depression	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Failure	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (1.8)	7 (6.3)	1 (0.9)	6 (5.4)
Erythema	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
Skin Disorder	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Surgical and Medical Procedures	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
Packed Red Blood Cell Transfusion	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Transfusion	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Vascular Disorders	7 (6.3)	12 (10.7)	2 (1.8)	7 (6.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2a.GR_N
Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Circulatory Collapse	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Deep Vein Thrombosis	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Flushing	1 (0.9)	4 (3.6)	0	3 (2.7)
Hypertension	3 (2.7)	5 (4.5)	1 (0.9)	3 (2.7)
Hypotension	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Main Safety^a (N=149)			
Patients with at Least One Event	4 (2.7)	34 (22.8)	93 (62.4)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	7 (4.7)	32 (21.5)	84 (56.4)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (3.4)	5 (3.4)	32 (21.5)
Anaemia	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (3.4)
Blood Disorder	0	0	1 (0.7)
Bone Marrow Failure	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Coagulopathy	0	0	1 (0.7)
Febrile Neutropenia	0	0	4 (2.7)
Haematotoxicity	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (6.7)
Leukopenia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Lymphopenia	0	1 (0.7)	0
Neutropenia	1 (0.7)	2 (1.3)	7 (4.7)
Pancytopenia	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Platelet Disorder	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Thrombocytopenia	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
White Blood Cell Disorder	0	1 (0.7)	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Cardiac Disorders	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Arrhythmia	0	0	1 (0.7)
Bradycardia	1 (0.7)	0	0
Cardiac Disorder	0	1 (0.7)	0
Cardiac Failure	2 (1.3)	0	0
Cardiovascular Disorder	0	0	1 (0.7)
Sinus Tachycardia	1 (0.7)	0	0
Ventricular Extrasystoles	1 (0.7)	0	0
Ear and Labyrinth Disorders	1 (0.7)	0	0
Middle Ear Effusion	1 (0.7)	0	0
Endocrine Disorders	1 (0.7)	0	0
Diabetes Insipidus	1 (0.7)	0	0
Eye Disorders	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Strabismus	1 (0.7)	0	0
Vision Blurred	0	1 (0.7)	0
Gastrointestinal Disorders	6 (4.0)	47 (31.5)	27 (18.1)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Abdominal Discomfort	1 (0.7)	0	0
Abdominal Distension	0	1 (0.7)	0
Abdominal Pain	1 (0.7)	5 (3.4)	1 (0.7)
Abdominal Pain Lower	0	0	1 (0.7)
Abdominal Pain Upper	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Ascites	1 (0.7)	0	0
Constipation	0	2 (1.3)	0
Diarrhoea	1 (0.7)	20 (13.4)	2 (1.3)
Dysphagia	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastritis Erosive	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal Haemorrhage	0	0	1 (0.7)
Ileus	0	0	1 (0.7)
Ileus Paralytic	1 (0.7)	0	0
Nausea	3 (2.0)	28 (18.8)	11 (7.4)
Oral Pain	0	0	1 (0.7)
Paraesthesia Oral	1 (0.7)	0	0
Proctalgia	1 (0.7)	0	0
Stomatitis	0	27 (18.1)	15 (10.1)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.7)	0	0
Vomiting	3 (2.0)	29 (19.5)	11 (7.4)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Main Safety^a (N=149)			
General Disorders and Administration Site Conditions	15 (10.1)	11 (7.4)	15 (10.1)
Asthenia	3 (2.0)	0	0
Chest Pain	1 (0.7)	0	0
Chills	2 (1.3)	0	0
Death	0	0	2 (1.3)
Disease Progression	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Fatigue	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Feeling Hot	3 (2.0)	0	0
Gait Disturbance	2 (1.3)	0	0
Mucosal Inflammation	1 (0.7)	4 (2.7)	8 (5.4)
Multi-Organ Failure	0	0	1 (0.7)
Obstruction	1 (0.7)	0	0
Oedema	3 (2.0)	1 (0.7)	0
Oedema Peripheral	1 (0.7)	0	0
Pain	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pyrexia	9 (6.0)	7 (4.7)	0
Hepatobiliary Disorders	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (3.4)
Hepatotoxicity	0	4 (2.7)	3 (2.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Main Safety^a (N=149)			
Liver Disorder	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Immune System Disorders	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Drug Hypersensitivity	1 (0.7)	0	0
Hypersensitivity	0	1 (0.7)	0
Infections and Infestations	11 (7.4)	3 (2.0)	10 (6.7)
Bacterial Sepsis	0	0	1 (0.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.7)	0	0
Candidiasis	1 (0.7)	0	0
Cardiac Valve Vegetation	1 (0.7)	0	0
Catheter Site Cellulitis	1 (0.7)	0	0
Cellulitis	1 (0.7)	0	0
Clostridial Infection	1 (0.7)	0	0
Infection	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
Lung Infection	0	0	1 (0.7)
Mastoiditis	1 (0.7)	0	0
Neutropenic Infection	0	0	1 (0.7)
Neutropenic Sepsis	0	0	2 (1.3)
Pneumonia	3 (2.0)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Main Safety^a (N=149)			
Sepsis	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Septic Shock	0	0	1 (0.7)
Sinusitis	1 (0.7)	0	0
Staphylococcal Infection	0	0	1 (0.7)
Toxic Shock Syndrome	0	0	1 (0.7)
Urinary Tract Infection	0	0	1 (0.7)
Urinary Tract Infection Enterococcal	2 (1.3)	0	0
Investigations	7 (4.7)	13 (8.7)	33 (22.1)
Alanine Aminotransferase Abnormal	0	0	5 (3.4)
Alanine Aminotransferase Increased	0	2 (1.3)	0
Aspartate Aminotransferase Abnormal	0	0	4 (2.7)
Aspartate Aminotransferase Increased	0	2 (1.3)	0
Blood Albumin Abnormal	0	1 (0.7)	0
Blood Bilirubin Abnormal	0	3 (2.0)	4 (2.7)
Blood Bilirubin Increased	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood Calcium Abnormal	0	0	1 (0.7)
Blood Creatine Abnormal	0	0	1 (0.7)
Blood Creatinine Abnormal	0	11 (7.4)	5 (3.4)
Blood Creatinine Increased	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Blood Glucose Abnormal	0	0	1 (0.7)
Blood Magnesium Decreased	1 (0.7)	0	0
Blood Phosphorus Increased	1 (0.7)	0	0
Blood Potassium Decreased	0	0	1 (0.7)
Blood Pressure Increased	1 (0.7)	0	0
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1 (0.7)	0	0
Blood Urea Increased	1 (0.7)	0	0
Body Temperature Increased	0	1 (0.7)	0
Brain Scan Abnormal	1 (0.7)	0	0
C-Reactive Protein Increased	1 (0.7)	0	0
Citrobacter Test Positive	1 (0.7)	0	0
Creatinine Renal Clearance Abnormal	0	4 (2.7)	3 (2.0)
Cytomegalovirus Test	1 (0.7)	0	0
Dermatologic Examination Abnormal	0	0	1 (0.7)
Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (0.7)
Ejection Fraction Decreased	1 (0.7)	0	0
Gallop Rhythm Present	1 (0.7)	0	0
General Physical Condition Abnormal	0	3 (2.0)	2 (1.3)
Haematology Test Abnormal	0	0	1 (0.7)
Haemoglobin Abnormal	0	0	3 (2.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Haemoglobin Decreased	0	3 (2.0)	1 (0.7)
Liver Function Test Abnormal	0	6 (4.0)	6 (4.0)
Neutrophil Count Abnormal	0	1 (0.7)	7 (4.7)
Platelet Count Decreased	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Simplex Virus Test Positive	1 (0.7)	0	0
Specific Gravity Urine Increased	1 (0.7)	0	0
Weight Increased	0	1 (0.7)	0
White Blood Cell Count Decreased	0	0	4 (2.7)
White Blood Cell Count Increased	1 (0.7)	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	6 (4.0)	8 (5.4)	7 (4.7)
Acidosis	0	1 (0.7)	0
Decreased Appetite	2 (1.3)	2 (1.3)	0
Dehydration	0	0	1 (0.7)
Hypercalcaemia	0	2 (1.3)	0
Hyperglycaemia	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hyperkalaemia	0	0	1 (0.7)
Hypernatraemia	2 (1.3)	0	0
Hyperphosphataemia	2 (1.3)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Hyperuricaemia	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypoalbuminaemia	0	2 (1.3)	0
Hypocalcaemia	0	3 (2.0)	2 (1.3)
Hypokalaemia	0	2 (1.3)	4 (2.7)
Hypomagnesaemia	0	3 (2.0)	0
Hyponatraemia	0	3 (2.0)	0
Hypophosphataemia	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Malnutrition	1 (0.7)	0	0
Metabolic Acidosis	2 (1.3)	0	0
Metabolic Alkalosis	1 (0.7)	0	0
Tetany	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	3 (2.0)	1 (0.7)	0
Flank Pain	1 (0.7)	0	0
Joint Effusion	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal Stiffness	1 (0.7)	0	0
Pain in Extremity	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	3 (2.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Malignant Neoplasm Progression	0	0	3 (2.0)
Nervous System Disorders	7 (4.7)	9 (6.0)	13 (8.7)
Basilar Artery Thrombosis	1 (0.7)	0	0
Cerebral Haemorrhage	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cerebral Infarction	1 (0.7)	0	0
Coma	2 (1.3)	0	0
Depressed Level of Consciousness	0	0	1 (0.7)
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (0.7)	0	0
Disturbance in Attention	1 (0.7)	0	0
Dizziness	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Dysarthria	1 (0.7)	0	0
Dysgeusia	1 (0.7)	0	0
Encephalitis	0	0	1 (0.7)
Encephalopathy	1 (0.7)	0	0
Headache	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Hemiparesis	1 (0.7)	0	0
Hemiplegia	1 (0.7)	0	0
Hydrocephalus	1 (0.7)	0	0
Hypoaesthesia	0	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Hypotonia	1 (0.7)	0	0
Intracranial Pressure Increased	1 (0.7)	0	0
Lethargy	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Loss of Proprioception	1 (0.7)	0	0
Motor Dysfunction	0	0	1 (0.7)
Nervous System Disorder	0	1 (0.7)	7 (4.7)
Neurological Decompensation	0	0	1 (0.7)
Neurotoxicity	0	5 (3.4)	1 (0.7)
Paraesthesia	0	1 (0.7)	0
Quadriplegia	1 (0.7)	0	0
Sensory Loss	1 (0.7)	0	0
Somnolence	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Speech Disorder	1 (0.7)	0	0
Tremor	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Not Coded	0	0	1 (0.7)
Not Coded	0	0	1 (0.7)
Psychiatric Disorders	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
Agitation	0	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Main Safety^a (N=149)			
Anxiety	0	2 (1.3)	0
Confusional State	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Depression	1 (0.7)	0	0
Insomnia	1 (0.7)	0	0
Sopor	1 (0.7)	0	0
Renal and Urinary Disorders	2 (1.3)	21 (14.1)	23 (15.4)
Haematuria	0	2 (1.3)	0
Nephrolithiasis	1 (0.7)	0	0
Nephropathy Toxic	0	4 (2.7)	2 (1.3)
Proteinuria	0	1 (0.7)	0
Renal Disorder	0	15 (10.1)	20 (13.4)
Renal Failure	1 (0.7)	0	0
Renal Impairment	0	0	1 (0.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	14 (9.4)	4 (2.7)	7 (4.7)
Acute Respiratory Distress Syndrome	0	0	1 (0.7)
Acute Respiratory Failure	1 (0.7)	0	0
Aspiration	1 (0.7)	0	0
Cough	2 (1.3)	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Dyspnoea	3 (2.0)	0	0
Haemoptysis	1 (0.7)	0	0
Hyperventilation	1 (0.7)	0	0
Interstitial Lung Disease	1 (0.7)	0	0
Lung Disorder	0	0	3 (2.0)
Lung Infiltration	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Oropharyngeal Pain	1 (0.7)	0	0
Pleural Effusion	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.7)	0	0
Respiratory Arrest	1 (0.7)	0	0
Respiratory Depression	1 (0.7)	0	0
Respiratory Disorder	2 (1.3)	0	0
Respiratory Failure	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Sinus Disorder	1 (0.7)	0	0
Tachypnoea	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Throat Irritation	0	1 (0.7)	0
Throat Tightness	0	1 (0.7)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	6 (4.0)	9 (6.0)	2 (1.3)
Erythema	1 (0.7)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Petechiae	0	1 (0.7)	0
Photosensitivity Reaction	0	1 (0.7)	0
Pruritus	0	2 (1.3)	0
Rash	3 (2.0)	2 (1.3)	0
Rash Follicular	1 (0.7)	0	0
Skin Disorder	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
Skin Exfoliation	1 (0.7)	0	0
Skin Reaction	0	1 (0.7)	0
Skin Toxicity	0	1 (0.7)	0
Surgical and Medical Procedures	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Appendectomy	1 (0.7)	0	0
Packed Red Blood Cell Transfusion	1 (0.7)	0	0
Transfusion	0	0	1 (0.7)
Vascular Disorders	8 (5.4)	4 (2.7)	8 (5.4)
Circulatory Collapse	0	0	1 (0.7)
Deep Vein Thrombosis	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Flushing	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety ^a (N=149)		Severity Grade, n (%)		
System Organ Class	Preferred Term	Unknown	≤ 2	≥ 3
	Hypertension	2 (1.3)	4 (2.7)	3 (2.0)
	Hypotension	2 (1.3)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Patients with at Least One Event	2 (1.8)	24 (21.4)	70 (62.5)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	5 (4.5)	23 (20.5)	61 (54.5)
Blood and Lymphatic System Disorders	3 (2.7)	3 (2.7)	24 (21.4)
Anaemia	0	2 (1.8)	5 (4.5)
Blood Disorder	0	0	1 (0.9)
Bone Marrow Failure	0	0	2 (1.8)
Coagulopathy	0	0	1 (0.9)
Febrile Neutropenia	0	0	4 (3.6)
Haematotoxicity	1 (0.9)	0	3 (2.7)
Leukopenia	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Lymphopenia	0	1 (0.9)	0
Neutropenia	1 (0.9)	1 (0.9)	7 (6.3)
Pancytopenia	2 (1.8)	0	0
Platelet Disorder	0	3 (2.7)	3 (2.7)
Thrombocytopenia	0	3 (2.7)	3 (2.7)
White Blood Cell Disorder	0	1 (0.9)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Cardiac Disorders	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Arrhythmia	0	0	1 (0.9)
Cardiac Disorder	0	1 (0.9)	0
Cardiac Failure	1 (0.9)	0	0
Sinus Tachycardia	1 (0.9)	0	0
Ventricular Extrasystoles	1 (0.9)	0	0
Eye Disorders	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Strabismus	1 (0.9)	0	0
Vision Blurred	0	1 (0.9)	0
Gastrointestinal Disorders	3 (2.7)	36 (32.1)	22 (19.6)
Abdominal Discomfort	1 (0.9)	0	0
Abdominal Distension	0	1 (0.9)	0
Abdominal Pain	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)
Abdominal Pain Lower	0	0	1 (0.9)
Abdominal Pain Upper	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Ascites	1 (0.9)	0	0
Constipation	0	2 (1.8)	0
Diarrhoea	1 (0.9)	19 (17.0)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Dysphagia	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Gastrointestinal Haemorrhage	0	0	1 (0.9)
Ileus Paralytic	1 (0.9)	0	0
Nausea	3 (2.7)	23 (20.5)	8 (7.1)
Oral Pain	0	0	1 (0.9)
Paraesthesia Oral	1 (0.9)	0	0
Proctalgia	1 (0.9)	0	0
Stomatitis	0	20 (17.9)	14 (12.5)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.9)	0	0
Vomiting	1 (0.9)	22 (19.6)	8 (7.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	12 (10.7)	8 (7.1)	9 (8.0)
Asthenia	2 (1.8)	0	0
Chills	2 (1.8)	0	0
Death	0	0	2 (1.8)
Disease Progression	1 (0.9)	0	2 (1.8)
Fatigue	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Feeling Hot	3 (2.7)	0	0
Gait Disturbance	2 (1.8)	0	0
Mucosal Inflammation	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Multi-Organ Failure	0	0	1 (0.9)
Oedema	2 (1.8)	1 (0.9)	0
Oedema Peripheral	1 (0.9)	0	0
Pain	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Pyrexia	5 (4.5)	5 (4.5)	0
Hepatobiliary Disorders			
Liver Disorder	1 (0.9)	0	2 (1.8)
Immune System Disorders			
Hypersensitivity	0	1 (0.9)	0
Infections and Infestations			
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.9)	0	0
Candidiasis	1 (0.9)	0	0
Cardiac Valve Vegetation	1 (0.9)	0	0
Catheter Site Cellulitis	1 (0.9)	0	0
Cellulitis	1 (0.9)	0	0
Clostridial Infection	1 (0.9)	0	0
Infection	0	1 (0.9)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Lung Infection	0	0	1 (0.9)
Neutropenic Infection	0	0	1 (0.9)
Neutropenic Sepsis	0	0	1 (0.9)
Pneumonia	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Sepsis	3 (2.7)	0	1 (0.9)
Sinusitis	1 (0.9)	0	0
Staphylococcal Infection	0	0	1 (0.9)
Toxic Shock Syndrome	0	0	1 (0.9)
Urinary Tract Infection	0	0	1 (0.9)
Urinary Tract Infection Enterococcal	2 (1.8)	0	0
Investigations	6 (5.4)	8 (7.1)	27 (24.1)
Alanine Aminotransferase Abnormal	0	0	4 (3.6)
Alanine Aminotransferase Increased	0	2 (1.8)	0
Aspartate Aminotransferase Abnormal	0	0	3 (2.7)
Aspartate Aminotransferase Increased	0	2 (1.8)	0
Blood Albumin Abnormal	0	1 (0.9)	0
Blood Bilirubin Abnormal	0	3 (2.7)	3 (2.7)
Blood Bilirubin Increased	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Blood Calcium Abnormal	0	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Blood Creatine Abnormal	0	0	1 (0.9)
Blood Creatinine Abnormal	0	6 (5.4)	4 (3.6)
Blood Creatinine Increased	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Glucose Abnormal	0	0	1 (0.9)
Blood Magnesium Decreased	1 (0.9)	0	0
Blood Phosphorus Increased	1 (0.9)	0	0
Blood Potassium Decreased	0	0	1 (0.9)
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	1 (0.9)	0	0
Blood Urea Increased	1 (0.9)	0	0
Body Temperature Increased	0	1 (0.9)	0
Brain Scan Abnormal	1 (0.9)	0	0
Citrobacter Test Positive	1 (0.9)	0	0
Creatinine Renal Clearance Abnormal	0	3 (2.7)	3 (2.7)
Dermatologic Examination Abnormal	0	0	1 (0.9)
Echocardiogram Abnormal	0	0	1 (0.9)
Ejection Fraction Decreased	1 (0.9)	0	0
Gallop Rhythm Present	1 (0.9)	0	0
General Physical Condition Abnormal	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Haematology Test Abnormal	0	0	1 (0.9)
Haemoglobin Abnormal	0	0	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Haemoglobin Decreased	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Liver Function Test Abnormal	0	5 (4.5)	2 (1.8)
Neutrophil Count Abnormal	0	1 (0.9)	7 (6.3)
Platelet Count Decreased	0	1 (0.9)	2 (1.8)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Simplex Virus Test Positive	1 (0.9)	0	0
Weight Increased	0	1 (0.9)	0
White Blood Cell Count Decreased	0	0	3 (2.7)
White Blood Cell Count Increased	1 (0.9)	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	3 (2.7)	7 (6.3)	6 (5.4)
Acidosis	0	1 (0.9)	0
Decreased Appetite	2 (1.8)	1 (0.9)	0
Dehydration	0	0	1 (0.9)
Hypercalcaemia	0	1 (0.9)	0
Hyperglycaemia	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperkalaemia	0	0	1 (0.9)
Hypernatraemia	1 (0.9)	0	0
Hyperphosphataemia	2 (1.8)	0	0
Hyperuricaemia	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Hypoalbuminaemia	0	2 (1.8)	0
Hypocalcaemia	0	3 (2.7)	1 (0.9)
Hypokalaemia	0	2 (1.8)	3 (2.7)
Hypomagnesaemia	0	2 (1.8)	0
Hyponatraemia	0	3 (2.7)	0
Hypophosphataemia	0	0	1 (0.9)
Metabolic Acidosis	1 (0.9)	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (0.9)	0	0
Flank Pain	1 (0.9)	0	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	0	0	3 (2.7)
Malignant Neoplasm Progression	0	0	3 (2.7)
Nervous System Disorders	6 (5.4)	6 (5.4)	9 (8.0)
Basilar Artery Thrombosis	1 (0.9)	0	0
Cerebral Haemorrhage	0	0	1 (0.9)
Cerebral Infarction	1 (0.9)	0	0
Coma	1 (0.9)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population ^a (N=112)		Severity Grade, n (%)		
System Organ Class	Preferred Term	Unknown	≤ 2	≥ 3
	Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (0.9)	0	0
	Disturbance in Attention	1 (0.9)	0	0
	Dizziness	0	1 (0.9)	1 (0.9)
	Dysarthria	1 (0.9)	0	0
	Dysgeusia	1 (0.9)	0	0
	Headache	1 (0.9)	1 (0.9)	0
	Hemiplegia	1 (0.9)	0	0
	Hypotonia	1 (0.9)	0	0
	Lethargy	3 (2.7)	0	1 (0.9)
	Motor Dysfunction	0	0	1 (0.9)
	Nervous System Disorder	0	1 (0.9)	5 (4.5)
	Neurotoxicity	0	2 (1.8)	0
	Paraesthesia	0	1 (0.9)	0
	Somnolence	3 (2.7)	1 (0.9)	0
	Speech Disorder	1 (0.9)	0	0
	Tremor	1 (0.9)	1 (0.9)	0
	Not Coded	0	0	1 (0.9)
	Not Coded	0	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Psychiatric Disorders	1 (0.9)	3 (2.7)	0
Agitation	0	1 (0.9)	0
Anxiety	0	2 (1.8)	0
Confusional State	0	1 (0.9)	0
Insomnia	1 (0.9)	0	0
Renal and Urinary Disorders	2 (1.8)	14 (12.5)	21 (18.8)
Haematuria	0	2 (1.8)	0
Nephrolithiasis	1 (0.9)	0	0
Nephropathy Toxic	0	0	1 (0.9)
Proteinuria	0	1 (0.9)	0
Renal Disorder	0	12 (10.7)	19 (17.0)
Renal Failure	1 (0.9)	0	0
Renal Impairment	0	0	1 (0.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	8 (7.1)	3 (2.7)	4 (3.6)
Acute Respiratory Distress Syndrome	0	0	1 (0.9)
Aspiration	1 (0.9)	0	0
Cough	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Dyspnoea	2 (1.8)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)		
	Unknown	≤ 2	≥ 3
Target Population^a (N=112)			
Interstitial Lung Disease	1 (0.9)	0	0
Lung Disorder	0	0	2 (1.8)
Lung Infiltration	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Oropharyngeal Pain	1 (0.9)	0	0
Pleural Effusion	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.9)	0	0
Respiratory Arrest	1 (0.9)	0	0
Respiratory Depression	1 (0.9)	0	0
Respiratory Disorder	1 (0.9)	0	0
Respiratory Failure	2 (1.8)	0	0
Tachypnoea	0	1 (0.9)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (4.5)	7 (6.3)	2 (1.8)
Erythema	1 (0.9)	0	0
Photosensitivity Reaction	0	1 (0.9)	0
Pruritus	0	2 (1.8)	0
Rash	3 (2.7)	1 (0.9)	0
Skin Disorder	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)
Skin Reaction	0	1 (0.9)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aMax.GR_N
Summary of Maximum Grade for Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population ^a (N=112)		Severity Grade, n (%)		
System Organ Class	Preferred Term	Unknown	≤ 2	≥ 3
Surgical and Medical Procedures		1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Packed Red Blood Cell Transfusion	1 (0.9)	0	0
	Transfusion	0	0	1 (0.9)
Vascular Disorders		5 (4.5)	3 (2.7)	7 (6.3)
	Circulatory Collapse	0	0	1 (0.9)
	Deep Vein Thrombosis	0	0	1 (0.9)
	Flushing	3 (2.7)	0	1 (0.9)
	Hypertension	2 (1.8)	4 (3.6)	3 (2.7)
	Hypotension	0	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Main Safety^a (N=149)				
Patients with at Least One Event	93 (62.4)	105 (70.5)	58 (38.9)	81 (54.4)
Blood and Lymphatic System Disorders	32 (21.5)	38 (25.5)	17 (11.4)	24 (16.1)
Anaemia	5 (3.4)	6 (4.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Blood Disorder	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Bone Marrow Failure	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)	4 (2.7)
Coagulopathy	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Febrile Neutropenia	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Haematotoxicity	10 (6.7)	11 (7.4)	8 (5.4)	9 (6.0)
Leukopenia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Neutropenia	7 (4.7)	8 (5.4)	5 (3.4)	6 (4.0)
Pancytopenia	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
Platelet Disorder	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Thrombocytopenia	3 (2.0)	5 (3.4)	0	2 (1.3)
White Blood Cell Disorder	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastrointestinal Disorders	27 (18.1)	36 (24.2)	10 (6.7)	20 (13.4)
Abdominal Discomfort	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Abdominal Pain	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Abdominal Pain Lower	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Abdominal Pain Upper	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Ascites	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Diarrhoea	2 (1.3)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Dysphagia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastritis Erosive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Ileus	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ileus Paralytic	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nausea	11 (7.4)	14 (9.4)	2 (1.3)	5 (3.4)
Oral Pain	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Paraesthesia Oral	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Proctalgia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Stomatitis	15 (10.1)	15 (10.1)	8 (5.4)	8 (5.4)
Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Vomiting	11 (7.4)	15 (10.1)	2 (1.3)	6 (4.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	15 (10.1)	33 (22.1)	7 (4.7)	29 (19.5)
Asthenia	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Chest Pain	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Chills	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Death	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Disease Progression	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Fatigue	1 (0.7)	3 (2.0)	0	2 (1.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Feeling Hot	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Gait Disturbance	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Mucosal Inflammation	8 (5.4)	9 (6.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Obstruction	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Oedema	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Oedema Peripheral	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pain	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Pyrexia	0	9 (6.0)	0	9 (6.0)
Infections and Infestations	10 (6.7)	22 (14.8)	7 (4.7)	20 (13.4)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Candidiasis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cardiac Valve Vegetation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Catheter Site Cellulitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cellulitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Clostridial Infection	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Infection	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
Lung Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Mastoiditis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Neutropenic Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Main Safety^a (N=149)				
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Pneumonia	2 (1.3)	5 (3.4)	1 (0.7)	4 (2.7)
Sepsis	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
Septic Shock	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Sinusitis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Staphylococcal Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Urinary Tract Infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Investigations	33 (22.1)	42 (28.2)	17 (11.4)	29 (19.5)
Alanine Aminotransferase Abnormal	5 (3.4)	5 (3.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Blood Bilirubin Abnormal	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood Bilirubin Increased	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Blood Calcium Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Creatine Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Creatinine Abnormal	5 (3.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood Creatinine Increased	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Blood Glucose Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Magnesium Decreased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Phosphorus Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Blood Potassium Decreased	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood Pressure Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood Urea Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Brain Scan Abnormal	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
C-Reactive Protein Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Citrobacter Test Positive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cytomegalovirus Test	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Echocardiogram Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ejection Fraction Decreased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gallop Rhythm Present	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
General Physical Condition Abnormal	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Haematology Test Abnormal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Haemoglobin Abnormal	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Haemoglobin Decreased	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Liver Function Test Abnormal	6 (4.0)	6 (4.0)	4 (2.7)	4 (2.7)
Neutrophil Count Abnormal	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.7)
Platelet Count Decreased	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Simplex Virus Test Positive	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Specific Gravity Urine Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
White Blood Cell Count Decreased	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
White Blood Cell Count Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	7 (4.7)	14 (9.4)	3 (2.0)	11 (7.4)
Decreased Appetite	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Dehydration	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Hyperkalaemia	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypernatraemia	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hyperphosphataemia	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hyperuricaemia	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Hypocalcaemia	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypokalaemia	4 (2.7)	4 (2.7)	0	0
Hypophosphataemia	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Malnutrition	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Metabolic Acidosis	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Metabolic Alkalosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tetany	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nervous System Disorders	13 (8.7)	22 (14.8)	7 (4.7)	18 (12.1)
Basilar Artery Thrombosis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Cerebral Haemorrhage	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Cerebral Infarction	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Coma	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Depressed Level of Consciousness	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Diabetic Hyperosmolar Coma	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Disturbance in Attention	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dizziness	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Dysarthria	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dysgeusia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Encephalitis	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Encephalopathy	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Headache	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hemiparesis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hemiplegia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hydrocephalus	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypotonia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Intracranial Pressure Increased	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lethargy	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Loss of Proprioception	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Motor Dysfunction	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Nervous System Disorder	7 (4.7)	7 (4.7)	5 (3.4)	5 (3.4)
Neurological Decompensation	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Main Safety^a (N=149)				
Neurotoxicity	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Paraesthesia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Quadriplegia	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Sensory Loss	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Somnolence	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Speech Disorder	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tremor	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Renal and Urinary Disorders	23 (15.4)	25 (16.8)	8 (5.4)	10 (6.7)
Nephrolithiasis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nephropathy Toxic	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Renal Disorder	20 (13.4)	20 (13.4)	8 (5.4)	8 (5.4)
Renal Failure	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Renal Impairment	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	7 (4.7)	21 (14.1)	3 (2.0)	19 (12.8)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Acute Respiratory Failure	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Aspiration	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cough	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Dyspnoea	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Haemoptysis	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Hyperventilation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Interstitial Lung Disease	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lung Disorder	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Lung Infiltration	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Oropharyngeal Pain	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pleural Effusion	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
Pulmonary Haemorrhage	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Respiratory Arrest	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Respiratory Depression	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Respiratory Disorder	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Respiratory Failure	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
Sinus Disorder	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tachypnoea	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (1.3)	8 (5.4)	1 (0.7)	7 (4.7)
Erythema	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Rash	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)
Rash Follicular	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Skin Disorder	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
Skin Exfoliation	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Vascular Disorders	8 (5.4)	16 (10.7)	3 (2.0)	11 (7.4)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety ^a (N=149)		Severity Grade, n (%)			
		≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
System Organ Class	Preferred Term				
	Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
	Deep Vein Thrombosis	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
	Flushing	1 (0.7)	4 (2.7)	0	3 (2.0)
	Hypertension	3 (2.0)	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.0)
	Hypotension	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Patients with at Least One Event	70 (62.5)	77 (68.8)	46 (41.1)	60 (53.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	24 (21.4)	27 (24.1)	11 (9.8)	15 (13.4)
Anaemia	5 (4.5)	5 (4.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Disorder	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Bone Marrow Failure	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
Coagulopathy	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Febrile Neutropenia	4 (3.6)	4 (3.6)	0	0
Haematotoxicity	3 (2.7)	4 (3.6)	3 (2.7)	4 (3.6)
Leukopenia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Neutropenia	7 (6.3)	8 (7.1)	5 (4.5)	6 (5.4)
Pancytopenia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Platelet Disorder	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Thrombocytopenia	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
White Blood Cell Disorder	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Gastrointestinal Disorders	22 (19.6)	27 (24.1)	9 (8.0)	15 (13.4)
Abdominal Discomfort	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Abdominal Pain	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Abdominal Pain Lower	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Abdominal Pain Upper	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population ^a (N=112)		Severity Grade, n (%)			
System Organ Class	Preferred Term	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
	Ascites	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Diarrhoea	2 (1.8)	3 (2.7)	0	1 (0.9)
	Dysphagia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
	Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
	Ileus Paralytic	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Nausea	8 (7.1)	11 (9.8)	1 (0.9)	4 (3.6)
	Oral Pain	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
	Paraesthesia Oral	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Proctalgia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Stomatitis	14 (12.5)	14 (12.5)	8 (7.1)	8 (7.1)
	Stomatitis Haemorrhagic	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
	Vomiting	8 (7.1)	10 (8.9)	1 (0.9)	3 (2.7)
General Disorders and Administration Site Conditions		9 (8.0)	23 (20.5)	6 (5.4)	21 (18.8)
	Asthenia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
	Chills	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
	Death	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
	Disease Progression	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)
	Fatigue	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
	Feeling Hot	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
	Gait Disturbance	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
	Mucosal Inflammation	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Multi-Organ Failure	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Oedema	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Oedema Peripheral	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pain	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Pyrexia	0	5 (4.5)	0	5 (4.5)
Infections and Infestations	6 (5.4)	14 (12.5)	3 (2.7)	12 (10.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Candidiasis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac Valve Vegetation	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Catheter Site Cellulitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cellulitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Clostridial Infection	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Lung Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Neutropenic Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Neutropenic Sepsis	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Pneumonia	1 (0.9)	3 (2.7)	0	2 (1.8)
Sepsis	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (3.6)
Sinusitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Staphylococcal Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Urinary Tract Infection	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Investigations	27 (24.1)	33 (29.5)	15 (13.4)	23 (20.5)
Alanine Aminotransferase Abnormal	4 (3.6)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
Aspartate Aminotransferase Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Blood Bilirubin Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Bilirubin Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Calcium Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Creatine Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Creatinine Abnormal	4 (3.6)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
Blood Creatinine Increased	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Blood Glucose Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Magnesium Decreased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Phosphorus Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Potassium Decreased	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Blood Thyroid Stimulating Hormone Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood Urea Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Brain Scan Abnormal	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Citrobacter Test Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Dermatologic Examination Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Echocardiogram Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Ejection Fraction Decreased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gallop Rhythm Present	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
General Physical Condition Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Haematology Test Abnormal	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Haemoglobin Abnormal	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Haemoglobin Decreased	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Liver Function Test Abnormal	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
Neutrophil Count Abnormal	7 (6.3)	7 (6.3)	7 (6.3)	7 (6.3)
Platelet Count Decreased	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Prothrombin Time Prolonged	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Simplex Virus Test Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
White Blood Cell Count Decreased	3 (2.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.8)
White Blood Cell Count Increased	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	6 (5.4)	10 (8.9)	3 (2.7)	7 (6.3)
Decreased Appetite	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Dehydration	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
Hyperkalaemia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Hypernatraemia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperphosphataemia	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Hyperuricaemia	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
Hypocalcaemia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Hypokalaemia	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Hypophosphataemia	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Metabolic Acidosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nervous System Disorders				
Basilar Artery Thrombosis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Cerebral Infarction	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Coma	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Diabetic Hyperosmolar Coma	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Disturbance in Attention	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dizziness	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Dysarthria	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dysgeusia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Headache	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Hemiplegia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypotonia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lethargy	1 (0.9)	4 (3.6)	0	3 (2.7)
Motor Dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Nervous System Disorder	5 (4.5)	5 (4.5)	4 (3.6)	4 (3.6)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Paraesthesia	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Somnolence	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
Speech Disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tremor	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal and Urinary Disorders				
Nephrolithiasis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nephropathy Toxic	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Renal Disorder	19 (17.0)	19 (17.0)	7 (6.3)	7 (6.3)
Renal Failure	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal Impairment	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Aspiration	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cough	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dyspnoea	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Interstitial Lung Disease	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lung Disorder	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Lung Infiltration	1 (0.9)	3 (2.7)	0	2 (1.8)
Oropharyngeal Pain	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pleural Effusion	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.2aP.GR_N

Summary of Adverse Events that were Grade ≥ 3 or Grade ≥ 4 occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Severity Grade, n (%)			
	≥ 3	≥ 3 or Unknown	≥ 4	≥ 4 or Unknown
Target Population^a (N=112)				
Pulmonary Haemorrhage	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Arrest	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Depression	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory Failure	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Erythema	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
Skin Disorder	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Vascular Disorders				
Circulatory Collapse	7 (6.3)	12 (10.7)	2 (1.8)	7 (6.3)
Deep Vein Thrombosis	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Flushing	1 (0.9)	4 (3.6)	0	3 (2.7)
Hypertension	3 (2.7)	5 (4.5)	1 (0.9)	3 (2.7)
Hypotension	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: For studies 001 and 003, WHO Toxicity grade was used to grade AEs; For study 002 prior to 16July2003, CTCAE v.2 was used to grade AEs; For studies 002 post 16July2003, 006, 012, and 017, CTCAE v.3 was used to grade AEs.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Event	62 (41.6)	46 (41.1)
Patients with at Least One Non-disease-specific Event^b	56 (37.6)	40 (35.7)
Investigations	17 (11.4)	15 (13.4)
Neutrophil Count Abnormal	7 (4.7)	7 (6.3)
Liver Function Test Abnormal	4 (2.7)	2 (1.8)
Alanine Aminotransferase Abnormal	2 (1.3)	2 (1.8)
White Blood Cell Count Decreased	2 (1.3)	2 (1.8)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Creatinine Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Haemoglobin Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Platelet Count Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	16 (10.7)	10 (8.9)
Haematotoxicity	8 (5.4)	3 (2.7)
Neutropenia	3 (2.0)	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Bone Marrow Failure	2 (1.3)	2 (1.8)
Anaemia	1 (0.7)	1 (0.9)
Febrile Neutropenia	1 (0.7)	1 (0.9)
Pancytopenia	1 (0.7)	0
Platelet Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
White Blood Cell Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastrointestinal Disorders	11 (7.4)	9 (8.0)
Stomatitis	8 (5.4)	8 (7.1)
Nausea	2 (1.3)	1 (0.9)
Vomiting	2 (1.3)	1 (0.9)
Abdominal Pain Upper	1 (0.7)	0
Dysphagia	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.7)	1 (0.9)
Infections and Infestations	10 (6.7)	5 (4.5)
Sepsis	3 (2.0)	3 (2.7)
Infection	2 (1.3)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a	Target Population ^a
	(N=149) n (%)	(N=112) n (%)
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	1 (0.9)
Pneumonia	2 (1.3)	1 (0.9)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	0
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Septic Shock	1 (0.7)	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Nervous System Disorders	10 (6.7)	6 (5.4)
Nervous System Disorder	5 (3.4)	4 (3.6)
Cerebral Haemorrhage	2 (1.3)	1 (0.9)
Coma	2 (1.3)	1 (0.9)
Basilar Artery Thrombosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Depressed Level of Consciousness	1 (0.7)	0
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (0.7)	1 (0.9)
Disturbance in Attention	1 (0.7)	1 (0.9)
Encephalitis	1 (0.7)	0
Hemiparesis	1 (0.7)	0
Hemiplegia	1 (0.7)	1 (0.9)
Hydrocephalus	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Intracranial Pressure Increased	1 (0.7)	0
Neurological Decompensation	1 (0.7)	0
Neurotoxicity	1 (0.7)	0
Quadriplegia	1 (0.7)	0
Somnolence	1 (0.7)	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	9 (6.0)	5 (4.5)
Respiratory Failure	3 (2.0)	1 (0.9)
Lung Disorder	2 (1.3)	1 (0.9)
Acute Respiratory Failure	1 (0.7)	0
Cough	1 (0.7)	1 (0.9)
Oropharyngeal Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Arrest	1 (0.7)	1 (0.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	8 (5.4)	6 (5.4)
Death	2 (1.3)	2 (1.8)
Disease Progression	2 (1.3)	2 (1.8)
Mucosal Inflammation	2 (1.3)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Pyrexia	1 (0.7)	0
Renal and Urinary Disorders	8 (5.4)	7 (6.3)
Renal Disorder	8 (5.4)	7 (6.3)
Vascular Disorders	4 (2.7)	2 (1.8)
Hypotension	2 (1.3)	0
Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.9)
Hypertension	1 (0.7)	1 (0.9)
Cardiac Disorders	3 (2.0)	1 (0.9)
Arrhythmia	1 (0.7)	1 (0.9)
Cardiac Failure	1 (0.7)	0
Cardiovascular Disorder	1 (0.7)	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	3 (2.0)	3 (2.7)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2.0)	3 (2.7)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5a.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Hepatobiliary Disorders	2 (1.3)	1 (0.9)
Hepatotoxicity	1 (0.7)	0
Liver Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (1.3)	2 (1.8)
Hyperuricaemia	1 (0.7)	1 (0.9)
Metabolic Acidosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Surgical and Medical Procedures	2 (1.3)	1 (0.9)
Appendectomy	1 (0.7)	0
Transfusion	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (0.7)	1 (0.9)
Skin Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Excludes the following disease-specific AEs: Disease Progression, Malignant Neoplasm Progression, Nephropathy Toxic, Proteinuria, Renal Disorder, and Renal Failure.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5aP.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in ≥ 5% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Event	62 (41.6)	46 (41.1)
Investigations	17 (11.4)	15 (13.4)
Neutrophil Count Abnormal	7 (4.7)	7 (6.3)
Liver Function Test Abnormal	4 (2.7)	2 (1.8)
Alanine Aminotransferase Abnormal	2 (1.3)	2 (1.8)
White Blood Cell Count Decreased	2 (1.3)	2 (1.8)
Blood Bilirubin Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood Creatinine Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Creatinine Renal Clearance Abnormal	1 (0.7)	1 (0.9)
Haemoglobin Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Platelet Count Decreased	1 (0.7)	1 (0.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	16 (10.7)	10 (8.9)
Haematotoxicity	8 (5.4)	3 (2.7)
Neutropenia	3 (2.0)	3 (2.7)
Bone Marrow Failure	2 (1.3)	2 (1.8)
Anaemia	1 (0.7)	1 (0.9)
Febrile Neutropenia	1 (0.7)	1 (0.9)
Pancytopenia	1 (0.7)	0
Platelet Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5aP.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in ≥ 5% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety ^a (N=149) n (%)	Target Population ^a (N=112) n (%)
White Blood Cell Disorder	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastrointestinal Disorders	11 (7.4)	9 (8.0)
Stomatitis	8 (5.4)	8 (7.1)
Nausea	2 (1.3)	1 (0.9)
Vomiting	2 (1.3)	1 (0.9)
Abdominal Pain Upper	1 (0.7)	0
Dysphagia	1 (0.7)	1 (0.9)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Stomatitis Haemorrhagic	1 (0.7)	1 (0.9)
Infections and Infestations	10 (6.7)	5 (4.5)
Sepsis	3 (2.0)	3 (2.7)
Infection	2 (1.3)	0
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	1 (0.9)
Pneumonia	2 (1.3)	1 (0.9)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	0
Bronchopulmonary Aspergillosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Septic Shock	1 (0.7)	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Nervous System Disorders	10 (6.7)	6 (5.4)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5aP.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in ≥ 5% of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Nervous System Disorder	5 (3.4)	4 (3.6)
Cerebral Haemorrhage	2 (1.3)	1 (0.9)
Coma	2 (1.3)	1 (0.9)
Basilar Artery Thrombosis	1 (0.7)	1 (0.9)
Depressed Level of Consciousness	1 (0.7)	0
Diabetic Hyperosmolar Coma	1 (0.7)	1 (0.9)
Disturbance in Attention	1 (0.7)	1 (0.9)
Encephalitis	1 (0.7)	0
Hemiparesis	1 (0.7)	0
Hemiplegia	1 (0.7)	1 (0.9)
Hydrocephalus	1 (0.7)	0
Intracranial Pressure Increased	1 (0.7)	0
Neurological Decompensation	1 (0.7)	0
Neurotoxicity	1 (0.7)	0
Quadriplegia	1 (0.7)	0
Somnolence	1 (0.7)	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	9 (6.0)	5 (4.5)
Respiratory Failure	3 (2.0)	1 (0.9)
Lung Disorder	2 (1.3)	1 (0.9)
Acute Respiratory Failure	1 (0.7)	0
Cough	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.5aP.GR_N
Summary of Reported Serious Adverse Events occurring in $\geq 5\%$ of patients by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class	Main Safety^a	Target Population^a
Preferred Term	(N=149)	(N=112)
	n (%)	n (%)
Oropharyngeal Pain	1 (0.7)	1 (0.9)
Pulmonary Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory Arrest	1 (0.7)	1 (0.9)
General Disorders and Administration Site Conditions	8 (5.4)	6 (5.4)
Death	2 (1.3)	2 (1.8)
Disease Progression	2 (1.3)	2 (1.8)
Mucosal Inflammation	2 (1.3)	1 (0.9)
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Pyrexia	1 (0.7)	0
Renal and Urinary Disorders	8 (5.4)	7 (6.3)
Renal Disorder	8 (5.4)	7 (6.3)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Adverse events that are not glucarpidase related and more than 30 days after the last glucarpidase dose are excluded.

Table 1.4.7.GR_N
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety^a (N=149) n (%)	Target Population^a (N=112) n (%)
Patients with at Least One Event	22 (14.8)	18 (16.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	9 (6.0)	9 (8.0)
Death	4 (2.7)	4 (3.6)
Disease Progression	4 (2.7)	4 (3.6)
Multi-Organ Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Infections and Infestations	6 (4.0)	3 (2.7)
Neutropenic Sepsis	2 (1.3)	1 (0.9)
Bacterial Sepsis	1 (0.7)	0
Pneumonia	1 (0.7)	0
Sepsis	1 (0.7)	1 (0.9)
Septic Shock	1 (0.7)	0
Toxic Shock Syndrome	1 (0.7)	1 (0.9)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	3 (2.0)	3 (2.7)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2.0)	3 (2.7)
Nervous System Disorders	2 (1.3)	1 (0.9)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.9)
Encephalitis	1 (0.7)	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.4.7.GR_N
Summary of Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class and Preferred Term
Pooled Target Population (Narrow)

System Organ Class Preferred Term	Main Safety^a (N=149) n (%)	Target Population^a (N=112) n (%)
Neurological Decompensation	1 (0.7)	0
Cardiac Disorders	1 (0.7)	1 (0.9)
Arrhythmia	1 (0.7)	1 (0.9)
Hepatobiliary Disorders	1 (0.7)	1 (0.9)
Hepatic Failure	1 (0.7)	1 (0.9)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (0.7)	0
Respiratory Failure	1 (0.7)	0
Vascular Disorders	1 (0.7)	1 (0.9)
Circulatory Collapse	1 (0.7)	1 (0.9)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

Note: Primary system organ classes are sorted in descending order of frequency for 'Main Safety' population; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the overall row.

Table 1.4.8.1.GR_N
Summary of Potential Hypersensitivity Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety^a (N=105)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose of Glucarpidase			Any dose of Glucarpidase ^b		
	#	n	(%)	#	n	(%)
Patients with at Least One Event	17	9	(8.6)	19	10	(9.5)
Hypersensitivity Type I	14	6	(5.7)	16	7	(6.7)
Flushing	4	4	(3.8)	5	5	(4.8)
Feeling Hot	3	3	(2.9)	3	3	(2.9)
Dyspnoea	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Headache	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Paraesthesia	2	1	(1.0)	2	1	(1.0)
Paraesthesia Oral	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Rash	0	0		1	1	(1.0)
Throat Irritation	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Throat Tightness	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	3	3	(2.9)	3	3	(2.9)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.1.GR_N
Summary of Potential Hypersensitivity Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety^a (N=105)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose of Glucarpidase			Any dose of Glucarpidase ^b		
	#	n	(%)	#	n	(%)
Interstitial Lung Disease	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Rash Follicular	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.1.GR_N
Summary of Potential Hypersensitivity Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population ^a (N=85)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose of Glucarpidase			Any dose of Glucarpidase ^b		
	#	n	(%)	#	n	(%)
Patients with at Least One Event	13	6	(7.1)	15	7	(8.2)
Hypersensitivity Type I	11	4	(4.7)	13	5	(5.9)
Flushing	3	3	(3.5)	4	4	(4.7)
Feeling Hot	3	3	(3.5)	3	3	(3.5)
Dyspnoea	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Headache	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Paraesthesia	2	1	(1.2)	2	1	(1.2)
Paraesthesia Oral	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Rash	0	0		1	1	(1.2)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	2	2	(2.4)	2	2	(2.4)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Interstitial Lung Disease	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2.GR_N
Summary of Grade 3 and Above Potential Hypersensitivity Adverse Events with Known Severity Grade
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety^a (N=105)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose			Any dose of		
	of Glucarpidase			Glucarpidase^b		
	# n (%)			# n (%)		
Patients with at Least One Event	2	2	(1.9)	2	2	(1.9)
Hypersensitivity Type I	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Flushing	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2.GR_N
Summary of Grade 3 and Above Potential Hypersensitivity Adverse Events with Known Severity Grade
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population^a (N=85)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose			Any dose of		
	of Glucarpidase			Glucarpidase^b		
	# n (%)			# n (%)		
Patients with at Least One Event	2	2	(2.4)	2	2	(2.4)
Hypersensitivity Type I	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Flushing	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)
Dermatologic Examination Abnormal	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2a.GR_N
Summary of Maximum of Grade 2 and Below Potential Hypersensitivity Adverse Events with Known Severity Grade
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety^a (N=105)						
Reaction Type Preferred Term	Initial dose of Glucarpidase			Any dose of Glucarpidase ^b		
	#	n	(%)	#	n	(%)
Patients with at Least One Event	2	2	(1.9)	2	2	(1.9)
Hypersensitivity Type I	2	2	(1.9)	2	2	(1.9)
Flushing	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Throat Tightness	1	1	(1.0)	1	1	(1.0)
Hypersensitivity Type II	0	0		0	0	
Hypersensitivity Type III	0	0		0	0	

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2a.GR_N
Summary of Maximum of Grade 2 and Below Potential Hypersensitivity Adverse Events with Known Severity Grade
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population^a (N=85)				
Reaction Type				
	Initial dose of Glucarpidase		Any dose of Glucarpidase^b	
Preferred Term	#	n (%)	#	n (%)
Patients with at Least One Event	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2b.GR_N
Summary of Potential Hypersensitivity Serious Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

Main Safety^a (N=105)					
Reaction Type	Preferred Term	Initial dose		Any dose of	
		of Glucarpidase		Glucarpidase ^b	
		# n (%)		# n (%)	
Patients with at Least One Event		0	0	0	0
Hypersensitivity Type I		0	0	0	0
Hypersensitivity Type II		0	0	0	0
Hypersensitivity Type III		0	0	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.4.8.2b.GR_N
Summary of Potential Hypersensitivity Serious Adverse Events
Pooled Target Population (Narrow)

Target Population^a (N=85)				
Reaction Type Preferred Term	Initial dose		Any dose of	
	of Glucarpidase		Glucarpidase^b	
	#	n (%)	#	n (%)
Patients with at Least One Event	0	0	0	0
Hypersensitivity Type I	0	0	0	0
Hypersensitivity Type II	0	0	0	0
Hypersensitivity Type III	0	0	0	0

^a Only includes patients who have evidence of follow-up post-glucarpidase.

^b Patients with an event with a missing start date are included in the counts for any dose of Glucarpidase.

Note: Studies 002 and 006 are included.

All preferred terms are pre-defined hypersensitivity terms and each event was medically reviewed.

They are sorted in the descending order of frequency; preferred terms are sorted within the reaction type in descending frequency.

A patient with multiple adverse events with the same reaction type is counted only once in the overall reaction type.

= number of occurrences; n = number of patients; % = percent calculated based on number of patients in the safety population with follow-up.

Table 1.5.GR_N
Summary of Deaths
Pooled Target Population (Narrow)

	Main Safety (N=150) n (%)	Target Population (N=113) n (%)
All Deaths	22 (14.7)	18 (15.9)
Deaths ≤30 Days After Last Glucarpidase Treatment	13 (8.7)	10 (8.8)
Deaths > 30 Days After Last Glucarpidase Treatment	6 (4.0)	5 (4.4)
Unknown	3 (2.0)	3 (2.7)