

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Glucarpidase**

Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2022

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund .....	5
1 Fragestellung .....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	8
2.3 Endpunkte .....	18
2.3.1 Mortalität .....	18
2.3.2 Morbidität .....	19
2.3.3 Sicherheit .....	22
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....	24
2.4 Statistische Methoden .....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	26
3.2 Mortalität .....	30
3.3 Morbidität .....	31
3.4 Sicherheit .....	31
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	44
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glucarpidase .....	44
4.2 Design und Methodik der berücksichtigten Studien .....	45
4.3 Mortalität .....	46
4.4 Morbidität .....	46
4.5 Sicherheit .....	47
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	49
Referenzen .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase entsprechend der Fachinformation.....	6
Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis .....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-001 (Studie 001) .....	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-002 (Studie 002) .....	9
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-003 (Studie 003) .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-006 (Studie 006) .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-017 (Studie 017) .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 .....	15
Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 .....	18
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der MTX-Konzentration mittels HPLC in den Studien 001, 002, 003 und 006.....	24
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zu den Studienpopulationen der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 und zur Target-Population .....	26
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population).....	27
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien 001, 002, 003 und 006; Target-Population (Zentrale MTX-HPLC-Population) .....	28
Tabelle 14: Exposition mit der Studienmedikation; Gepoolte Target-Population .....	29
Tabelle 15: Begleitmedikation; Gepoolte Target-Population.....	30
Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“; Target-Population (Safety-Population) ...	30
Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“; Target-Population (Zentrale MTX-HPLC-Population) – ergänzend berichtet.....	31
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Target-Population (Safety-Population).....	32
Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population).....	33
Tabelle 20: UE der Schweregrade $\geq 3$ (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population).....	36
Tabelle 21: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population).....	40
Tabelle 22: UE von besonderem Interesse; Target-Population .....	42
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population).....	49

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CIR	Klinisch relevante Reduktion (Clinical Important Reduction)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAMPA	4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpterinsäure
DCF	Data Collection Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTX	Methotrexat
N	Anzahl
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
sCr	Serumkreatinin (Serum Creatinine)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Glucarpidase ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glucarpidase zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glucarpidase in seiner Sitzung am 12. Juli 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 19. April 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Glucarpidase (Voraxaze®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [4]:

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.

Eine Intervention mit Glucarpidase kommt infrage, wenn die Methotrexat(MTX)-Plasmaspiegel höher als 2 Standardabweichungen von der mittleren erwarteten MTX-Ausscheidungskurve sind.

*Tabelle 1: Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase entsprechend der Fachinformation*

MTX-Dosis:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1-8 g/m <sup>2</sup>	8-12 g/m <sup>2</sup>
Infusionsdauer:	Über 36–42 Stunden	Über 24 Stunden	Über ≤ 6 Stunden
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)		
24 Stunden	-	≤*	≥ 50
36 Stunden	-	≥ 30	≥ 30
42 Stunden	-	≥ 10	≥ 10
48 Stunden	≥ 5	≥ 5	≥ 5

Abkürzungen: MTX: Methotrexat.

Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion über 5 Minuten. Sobald die Diagnose einer verzögerten MTX-Elimination oder des Risikos einer MTX-Toxizität gestellt wurde, sollte Glucarpidase unverzüglich verabreicht werden. Bei Personen mit verzögerter MTX-Elimination liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung zwischen 48 und 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
PR001-CLN-001 <sup>1)2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
PR001-CLN-002 <sup>1)2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
PR001-CLN-003 <sup>1)2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
PR001-CLN-006 <sup>1)2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
PR001-CLN-017 <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Glucarpidase gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Zulassungsrelevante Studie zum Nachweis der Sicherheit von Glucarpidase gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

#### Zur Nutzenbewertung für Glucarpidase herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Glucarpidase
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) sowie Publikationen der Studie PR001-CLN-001 [5,16,17,25]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie Publikationen der Studie PR001-CLN-002 [8,18,19,25]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie Publikationen der Studie PR001-CLN-003 [6,20,21,25]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie Publikationen der Studie PR001-CLN-006 [7,14,15,25]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie PR001-CLN-017 [11,12,13]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Glucarpidase basieren auf den Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017. Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 3 bis 7 und 8 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-001 (Studie 001)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<b>Studiendesign</b> Die Studie 001 ist eine prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate-Use-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Personen mit beeinträchtigter MTX-Elimination nach Therapie mit HD-MTX aufgrund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz oder intrathekaler Überdosierung.
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre alt.</li> <li>• Therapie mit HD-MTX (<math>&gt; 1 \text{ g/m}^2</math> BSA als Infusion über einen Zeitraum von 24 Stunden) zur Behandlung einer ALL, eines NHL oder eines soliden Tumors.</li> <li>• Die MTX-Serumkonzentration muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&gt; 5 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion;</li> <li>○ <math>&gt; 1 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion und Niereninsuffizienz (sCr <math>&gt; 1,5</math>-fache des ULN und/oder Oligurie mit einer Urinabgabe <math>&lt; 500 \text{ ml/24}</math> Stunden, trotz adäquater Hydratation, Diuretika und Alkalisierung);</li> <li>○ <math>&gt; 0,4 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> mindestens 48 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion und Niereninsuffizienz.</li> </ul> </li> <li>• Personen mit intrathekaler MTX-Überdosis (<math>\geq 50 \text{ mg MTX}</math>) können nach Konsultation der Studienleitung mit Glucarpidase behandelt werden.</li> </ul> <b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Schwangere oder Stillende
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Compassionate-Use-Studie ohne vorbestimmte Fallzahl. Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• In die Studie eingeschlossene Personen: <math>n = 44</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: <math>n = 44</math></li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: <math>n = 28</math></li> </ul> </li> <li>• Target-Population<sup>1)3)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: <math>n = 8</math></li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: <math>n = 5</math></li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	Die Studie wurde in 29 Studienzentren durchgeführt. Die erste Person wurde im Januar 2000 in die Studie aufgenommen, die Behandlung der letzten Person wurde im August 2003 abgeschlossen.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte</b>	<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt<sup>4)</sup></b> CIR der MTX-Plasmakonzentration (Zentrale MTX-HPLC-Population <sup>2)</sup> ). <b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte<sup>4)</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der MTX-Plasmakonzentration (Zentrale MTX-HPLC-Population und Lokale MTX-Assay-Population) im Vergleich zur Baseline.</li> <li>• Bestimmung einer CIR (Lokale MTX-Assay-Population).</li> <li>• Rebound der MTX-Plasmakonzentration (Zentrale MTX-HPLC-Population).</li> <li>• sCr-Werte (Lokale MTX-Assay-Population).</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<b>Sicherheit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schweregrad</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Der Anteil an Personen, die eine CIR erreichten, wurde für folgende Subgruppen untersucht: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucarpidase-Dosis</li> <li>• Leucovorin-Dosierungsverletzungen</li> <li>• Anzahl der Glucarpidase-Dosen</li> <li>• Nutzung von Rescueregime</li> </ul> sCr-Konzentration wurde nach Altersgruppen untersucht.

<sup>1)</sup> Zur Definition der Analysepopulationen siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Zur HPLC siehe Kapitel 2.3.2, CIR der MTX-Konzentration.

<sup>3)</sup> Der pU präsentierte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung derjenigen Personen, die entsprechend der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

<sup>4)</sup> Bei den Angaben der Endpunkte handelt es sich um die tatsächlich ausgewerteten Endpunkte im Studienbericht. Im Studienprotokoll wurden zum Teil andere im Studienbericht nicht präsentierte Endpunkte definiert. Im Studienbericht wird dazu angegeben, dass CIR als primärer Endpunkt retrospektiv mit der FDA festgelegt wurde. Als primäre Endpunkte wurden im Studienprotokoll „Überleben“ und „Häufigkeit der vollständigen Genesung“, „Häufigkeit MTX-bedingter Toxizitäten“ und „Häufigkeit Glucarpidase-bedingter Nebenwirkungen“ definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden „Wirksamkeit wiederholter Dosen von Glucarpidase zur Senkung der MTX-Serumkonzentration“, „Gesamtmenge von inaktiviertem MTX durch Glucarpidase“, „Calciumfolinat-Spiegel und dessen Metaboliten“ und „Häufigkeit von Anti-Glucarpidase-Antikörpern“ definiert.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; BSA: Körperoberfläche; CIR: Klinisch relevante Reduktion; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

*Tabelle 4: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-002 (Studie 002)*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<b>Studiendesign</b> Die Studie 002 ist eine prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate-Use-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase und Calciumfolinat in Kombination mit oder ohne Thymidin bei Personen mit beeinträchtigter MTX-Elimination nach Therapie mit HD-MTX aufgrund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz.
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> Personen jeglichen Alters, die ein Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität nach MTX-Gabe aufwiesen, die auf eine verzögerte MTX-Ausscheidung zurückzuführen war. Dies war definiert durch <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine MTX-Plasmakonzentration von <math>10 \mu\text{mol/l} \geq 42</math> Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion oder</li> <li>• einen sCr-Wert von <math>\geq 1,5</math>-fach ULN oder einer CrCl von <math>\leq 60 \text{ ml/m}^2/\text{min}</math> mit einer verzögerten MTX-Ausscheidung (die MTX-Plasmakonzentration betrug das <math>\geq 2</math>-fache der SD über der mittleren Ausscheidungskurve <math>\geq 12</math> Stunden nach der MTX-Gabe).</li> </ul> <b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Es sind keine Ausschlusskriterien spezifiziert.

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Compassionate-Use-Studie ohne vorbestimmte Fallzahl. Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• In die Studie eingeschlossene Personen: n = 262 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 214</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 84</li> </ul> </li> <li>• Target-Population<sup>3)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 47</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 26</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	Die Studie wurde in 149 Studienzentren in Australien (n = 12 (4,6 %)), Deutschland (n = 1 (0,4 %)), Frankreich (n = 1 (0,4 %)), Israel (n = 3 (1,1 %)), Italien (n = 1 (0,4 %)), Kanada (n = 11 (4,2 %)), Österreich (n = 1 (0,4 %)), Ungarn (n = 2 (0,8 %)), USA (n = 227 (86,6 %)), unbekannt (n = 3 (1,1 %)) durchgeführt. Die erste Person wurde im November 1993 in die Studie aufgenommen, die Behandlung der letzten Person wurde im Mai 2004 abgeschlossen.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte</b>	Siehe Endpunkte der Studie 001 (Tabelle 3).
<b>Subgruppenanalysen</b>	Die Bewertung von CIR wurde für folgende Subgruppen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymidin-Gabe</li> <li>• MTX-Konzentration zu Baseline</li> <li>• Dosisschemata</li> </ul> sCr-Konzentration wurde nach Altersgruppen untersucht.

<sup>1)</sup> Zur Definition der Analysepopulationen siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Zur HPLC siehe Kapitel 2.3.2, CIR der MTX-Konzentration.

<sup>3)</sup> Der pU präsentierte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung derjenigen Personen, die entsprechend der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

Abkürzungen: CIR: Klinisch relevante Reduktion; CrCl: Kreatinin-Clearance; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal.

*Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-003 (Studie 003)*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<b>Studiendesign</b> Die Studie 003 ist eine prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate-Use-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Personen mit beeinträchtigter MTX-Elimination nach Therapie mit HD-MTX aufgrund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz.
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität nach der Verabreichung von MTX, infolge einer verzögerten MTX-Ausscheidung gemäß einer der folgenden Definitionen: MTX-Plasmakonzentration (neue Venenpunktur) &gt; 10 µmol/l nach &gt; 36 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion oder &gt; 5 µmol/l nach &gt; 42 Stunden oder &gt; 3 µmol/l nach &gt; 48 Stunden.</li> <li>• Dokumentation der verzögerten MTX-Ausscheidung durch serielle MTX-Plasmakonzentrationen (&gt; 2 SD über der mittleren Ausscheidungskurve) mindestens 12 Stunden nach der Verabreichung von MTX.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niereninsuffizienz angezeigt durch eines der folgenden Kriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verringerte Diurese.</li> <li>○ sCr &gt; 1,5-fache des ULN und dokumentierter Anstieg während des Zeitraums der MTX-Infusion.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Es sind keine Ausschlusskriterien spezifiziert.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Compassionate-Use-Studie ohne vorbestimmte Fallzahl. Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In die Studie eingeschlossene Personen: n = 82               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 69</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 30</li> </ul> </li> <li>• Target-Population<sup>3)</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 16</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 8</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde in 48 Studienzentren in Deutschland (n = 52 (63,4 %)), Frankreich (n = 4 (4,9 %)), Israel (n = 1 (1,2 %)), Belgien (n = 1 (1,2 %)), Tschechien (n = 1 (1,2 %)), Italien (n = 1 (1,2 %)), Griechenland (n = 1 (1,2 %)), Norwegen (n = 1 (1,2 %)), Slowakei (n = 1 (1,2 %)), Spanien (n = 3 (3,7 %)), Schweden (n = 3 (3,7 %)), Schweiz (n = 2 (2,4 %)), Österreich (n = 7 (8,5 %)), unbekannt (n = 4 (4,9 %)) durchgeführt. Die erste Person wurde im März 1997 in die Studie aufgenommen, die Behandlung der letzten Person wurde im März 2002 abgeschlossen.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte</b>	<p>Siehe Endpunkte der Studie 001 (Tabelle 3)<sup>4)</sup>.</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Der Anteil an Personen, die eine CIR erreichten wurde für folgende Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucarpidase-Dosis</li> <li>• Leucovorin-Dosierungsverletzungen</li> <li>• Anzahl der Glucarpidase-Dosen</li> <li>• Nutzung von Rescueregime</li> </ul> <p>sCr-Konzentration wurde nach Altersgruppen untersucht.</p>

<sup>1)</sup> Zur Definition der Analysepopulationen siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Zur HPLC siehe Kapitel 2.3.2, CIR der MTX-Konzentration.

<sup>3)</sup> Der pU präsentierte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung derjenigen Personen, die entsprechend der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

<sup>4)</sup> Anders als in den Studien 001, 002 und 006 wurde der Rebound der MTX-Plasmakonzentration mittels lokalem Assay bestimmt und nicht anhand der zentralen HPLC.

Abkürzungen: CIR: klinisch relevante Reduktion; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-006 (Studie 006)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Studiendesign</b> Die Studie 006 ist eine prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, Compassionate-Use-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase bei Personen mit beeinträchtigter MTX-Elimination nach Therapie mit HD-MTX aufgrund von MTX-induzierter Nephrotoxizität.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> Personen jeden Alters, mit Anzeichen und Symptomen einer MTX-Toxizität sowie den folgenden Nachweisen von Toxizität und Niereninsuffizienz können an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit Osteosarkomen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen können an der Studie teilnehmen: MTX-Plasmakonzentration &gt; 50 µmol/l 24 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion oder &gt; 5 µmol/l 48 Stunden oder &gt; 2 SD über der mittleren MTX-Ausscheidungskurve &gt; 12 Stunden nach Verabreichung von MTX und abnorme Nierenfunktion, definiert durch einen &gt; 2-fachen Anstieg des sCr im Vergleich zu Baseline (prä-MTX).</li> <li>• Alle anderen Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen können an der Studie teilnehmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MTX-Plasmakonzentration &gt; 10 µmol/l mindestens 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion.</li> <li>○ MTX-Plasmakonzentration &gt; 2 SD über der mittleren MTX-Ausscheidungskurve mindestens 12 Stunden nach Verabreichung von MTX und abnorme Nierenfunktion, definiert durch einen sCr &gt; 1,5-fach des ULN oder CrCl &lt; 60 ml/min mindestens 12 Stunden nach Verabreichung von MTX.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Es sind keine Ausschlusskriterien vordefiniert.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Compassionate-Use-Studie ohne vorbestimmte Fallzahl. Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Glucarpidase behandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In die Studie eingeschlossene Personen: n = 184 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 149</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 27</li> </ul> </li> <li>• Target-Population<sup>3)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Safety-Population<sup>1)</sup>: n = 44</li> <li>○ Zentrale MTX-HPLC-Population<sup>1)2)</sup>: n = 16</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde in 136 Studienzentren in den USA (n = 179 (97,3 %)), Australien (n = 1 (0,5 %)), Kanada (n = 1 (0,5 %)), unbekannt (n = 3 (1,6 %)) durchgeführt. Die erste Person wurde im Juni 2004 in die Studie aufgenommen, die Behandlung der letzten Person wurde im April 2007 abgeschlossen.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte</b>	<p>Siehe Endpunkte der Studie 001 (Tabelle 3).</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Der Anteil an Personen, die eine CIR erreichten wurde für folgende Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-MTX-Konzentration</li> <li>• Glucarpidase-Dosis</li> </ul> <p>sCr-Konzentration wurde nach Altersgruppen untersucht.</p>

- <sup>1)</sup> Zur Definition der Analysepopulationen siehe Kapitel 2.4.  
<sup>2)</sup> Zur HPLC siehe Kapitel 2.3.2, CIR der MTX-Konzentration.  
<sup>3)</sup> Der pU präsentierte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung derjenigen Personen, die entsprechend der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

Abkürzungen: CIR: klinisch relevante Reduktion; CrCl: Kreatinin-Clearance; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal.

*Tabelle 7: Charakterisierung der Studie PR001-CLN-017 (Studie 017)*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Studiendesign</b></p> <p>Die Studie 017 ist eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische PK-Studie zur Erfassung des PK-Profiles von Leucovorin und seinen aktiven Metaboliten bei Personen mit beeinträchtigter MTX-Elimination nach Therapie mit HD-MTX aufgrund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz, die mit Glucarpidase behandelt wurden (Arm A). Personen, die nicht Glucarpidase erhielten (keine beeinträchtigte MTX-Elimination und keine beeinträchtigte Nierenfunktion), wurden in den Referenzarm B eingeschlossen.</p> <p>Personen in den Armen A und B erhielten HD-MTX gefolgt von Calciumfolinat (Leucovorin) und alle Personen in Arm A erhielten zusätzlich Glucarpidase.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <p><u>Arm A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Personen jeden Alters mit einem Gewicht &gt; 23 kg.</li> <li>• Personen, die eine HD-MTX-Therapie (<math>\geq 1 \text{ g/m}^2</math>, 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"> <li>○ Personen mit Osteosarkomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX-Plasmakonzentration &gt; 50 <math>\mu\text{mol/l}</math> 24 Stunden nach MTX-Verabreichung, MTX-Plasmakonzentration &gt; 5 <math>\mu\text{mol/l}</math> 48 Stunden nach MTX-Verabreichung oder MTX-Plasmakonzentration &gt; 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung.</li> <li>▪ Erhöhter sCr &gt; 2-fach oberhalb der Baseline (vor Behandlung mit MTX)</li> </ul> </li> <li>○ Alle anderen Personen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX-Plasmakonzentration &gt; 10 <math>\mu\text{mol/l}</math> für &gt; 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion oder MTX-Plasmakonzentration &gt; 2 SD oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung.</li> <li>▪ Erhöhter sCr &gt; 1,5-fach oberhalb der des Normbereichs oder CrCl &lt; 60 ml/min mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Erforderliche Calciumfolinat-Therapie mit <math>\geq 15 \text{ mg}</math> alle 6 Stunden oder <math>\geq 10 \text{ mg/m}^2</math> alle 6 Stunden benötigt.</li> </ul> <p><u>Arm B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Personen jeden Alters mit einem Gewicht &gt; 23 kg, die eine HD-MTX-Therapie (<math>\geq 1 \text{ g/m}^2</math> BSA) erhalten.</li> <li>• sCr-Wert, der innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von MTX gemessen wurde, mit einem Wert <math>\leq</math> Maximalwert, basierend auf Alter/ Geschlecht.</li> <li>• Erforderliche Calciumfolinat-Therapie mit <math>\geq 15 \text{ mg}</math> alle 6 Stunden oder <math>\geq 10 \text{ mg/m}^2</math> alle 6 Stunden benötigt.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <p><u>Arm A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit bekannter Hypersensibilität gegenüber Glucarpidase (Carboxypeptidasen) oder einem der Hilfsstoffe (Laktose, Tris-HCl mit Zink-Puffer).</li> <li>• Personen, die in der Vergangenheit allergisch auf Arzneimittel mit Laktose reagiert haben.</li> </ul> <p><u>Arm B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die eine Therapie mit hochdosiertem Calciumfolinat (&gt; 25 mg/m<sup>2</sup>) benötigen.</li> <li>• Personen mit Nachweis einer verzögerten MTX-Ausscheidung.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Es wurde eine Fallzahl von 6 Personen pro Arm prädefiniert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In die Studie eingeschlossene Personen: n = 20 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arm A: n = 11</li> <li>○ Arm B: n = 9</li> </ul> </li> <li>• Target-Population<sup>1)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arm A: n = 9</li> <li>○ Arm B: n = 9</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde in 9 Studienzentren in den USA durchgeführt. Die erste Person wurde im Juli 2008 in die Studie aufgenommen, die Behandlung der letzten Person wurde im Juli 2009 abgeschlossen.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer pharmakokinetischer Endpunkt<sup>2)</sup></b> 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> <p><b>Sekundäre pharmakokinetische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>max</sub> 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).</li> <li>• C<sub>max</sub> 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).</li> <li>• C<sub>max</sub> 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.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schweregrad</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p>

<sup>1)</sup> Der pU präsentierte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung derjenigen Personen, die entsprechend der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

<sup>2)</sup> Es wurden keine Wirksamkeitsparameter erhoben.

Abkürzungen: AUC: Area Under the Curve; BSA: Körperoberfläche; C<sub>max</sub>: maximale Konzentration; CrCl: Kreatinin-Clearance; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; MTX: Methotrexat; MeTHF: Methyltetrahydrofolat; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017

Intervention	Kontrolle
<p><b>Studie 001</b> Glucarpidase sollte in einer Dosis von 50 U/kg über einen Zeitraum von 5 Minuten als Injektion i. v. verabreicht werden. Personen mit einer MTX-Serumkonzentration &gt; 0,1 µmol/l mindestens 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase (gemessen mittels lokalem Assay) konnte nach Zustimmung der Studienleitung eine zusätzliche Dosis von 50 U/kg Glucarpidase verabreicht werden.</p> <p><b>Studie 002</b> Glucarpidase i. v., als fünfminütiger Bolus in einer Dosis von 50 U/kg. Das Dosierungsschema für Glucarpidase wurde im Verlauf der Studie mehrfach geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ursprüngliches Protokoll vom April 1992: 3 Dosen Glucarpidase in einem Intervall von 4 Stunden, mit der Option einer zusätzlichen, verzögerten Dosis Glucarpidase bei Personen, die nach Verabreichung von Glucarpidase eine Verringerung der MTX-Plasmakonzentration um mehr als 1 log zeigen, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration &gt; 1 µmol/l aufweisen.</li> <li>• Amendment vom November 1995: 1 Dosis Glucarpidase mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase.</li> <li>• Amendment vom Juli 1997: 2 Dosen Glucarpidase in einem Abstand von 24 Stunden mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase.</li> <li>• Amendment vom Dezember 1997: 1 initiale Dosis Glucarpidase mit der Option einer weiteren verzögerten Dosis Glucarpidase.</li> <li>• Amendment vom April 2000: 1 Dosis Glucarpidase für Personen, deren MTX-Plasmakonzentration unmittelbar vor Verabreichen von Glucarpidase &lt; 100 µmol/l war. Personen mit einer MTX-Konzentration &gt; 100 µmol/l können 48 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis Glucarpidase erhalten.</li> </ul> <p><b>Studie 003</b> Glucarpidase wurde in einer Dosis von 50 U/kg i. v. über einen Zeitraum von 5 Minuten mittels Infusionspumpe oder Bolusinjektion verabreicht. Personen, die mehr als eine logarithmische Verringerung der MTX-Plasmakonzentration zeigten, aber dennoch eine MTX-Plasmakonzentration &gt; 1 µmol/l aufwiesen, konnten nach Zustimmung des Studienleiters eine zusätzliche Dosis Glucarpidase von 50 U/kg erhalten.</p> <p><b>Studie 006</b> Eine oder zwei Dosen Glucarpidase von 50 U/kg über einen Zeitraum von 5 Minuten als Bolusinjektion i. v. Personen mit einer MTX-Plasmakonzentration &lt; 100 µmol/l, unmittelbar vor Verabreichung von Glucarpidase, sollten 1 Dosis erhalten. Personen mit einer MTX-Plasmakonzentration &gt; 100 µmol/l, unmittelbar vor Verabreichung von Glucarpidase, konnten 48 Stunden nach der ersten Dosis Glucarpidase eine zweite Dosis erhalten.</p> <p><b>Studie 017</b> Personen in Arm A und Arm B sollten eine HD-MTX-Therapie, gefolgt von einer Therapie mit Calciumfolinat i. v. (<math>\geq 15 \text{ mg/m}^2</math> oder <math>\geq 10 \text{ mg/m}^2</math> alle 6 Stunden) erhalten. Personen in Arm A sollten zudem eine Einzeldosis Glucarpidase 50 U/kg als Bolusinjektion über 5 Minuten erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde empfohlen, dass innerhalb von 2 bis 4 Stunden vor und nach Verabreichung von Glucarpidase keine Gabe von Calciumfolinat erfolgt.</li> <li>• Anschließend konnte Calciumfolinat in Dosen, entsprechend klinischer Behandlungsprotokolle und der Fachinformation für Calciumfolinat, auf Basis von Post-Glucarpidase-MTX-Konzentrationen verabreicht werden.</li> </ul> <p>Arm B: Calciumfolinat sollte gemäß lokalen Protokollen verabreicht werden.</p>	<p>Nicht zutreffend (unkontrollierte Studien)</p>

Intervention	Kontrolle
<p><b>Studie 001</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Stunden vor 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/m<sup>2</sup> alle 6 Stunden verabreicht, bis zwei gemessene MTX-Konzentrationen im Abstand von 24 Stunden &lt; 0,1 µmol/l waren.</li> <li>• Vor Beginn der HD-MTX-Therapie: Hydratation i. v., ausreichende Diurese (wenn möglich) und Alkalisierung (zur Aufrechterhaltung des Urin pH-Werts &gt; 7,5).</li> <li>• Bei Personen mit intrathekaler MTX-Überdosis wurde eine sofortige CSF-Entfernung durch Lumbalpunktion empfohlen, sowie ventrikulolumbale Perfusion oder kontinuierliche Liquor-drainage in Betracht gezogen. Eine zusätzliche Alkalisierung und Calciumfolinat-Therapie sollen eingeleitet und antikonvulsive und Dexamethason-Therapien berücksichtigt werden.</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Medikamente, die die renale Ausscheidung von MTX beeinträchtigen (z. B. nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente, Probenicid, Acetylsalicylsäure, Cephalosporine, Penicilline etc.).</p> <p><b>Studie 002</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymidin sollte in einer Dosis von 8 g/m<sup>2</sup>/Tag kontinuierlich i. v. verabreicht werden, solange bis die MTX-Plasmakonzentration einen Wert von &lt; 0,05 µmol erreicht hatte. Das Dosierungsschema für Thymidin wurde im Verlauf der Studie wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ursprüngliches Protokoll vom April 1992: Alle Personen erhalten Thymidin.</li> <li>○ Amendment vom Dezember 1997: Thymidin soll nur Personen verabreicht werden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine schwere MTX-Toxizität aufweisen.</li> <li>○ Amendment vom November 2003: Die Verabreichung von Thymidin ist laut Studienprotokoll nicht mehr vorgesehen.</li> </ul> </li> <li>• Die Verabreichung von Calciumfolinat soll 4 Stunden vor Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase eingestellt werden. Während der Glucarpidase-Behandlung soll Calciumfolinat nicht verabreicht werden (ursprüngliches Protokoll vom April 1992). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amendment vom Januar 1993: Die Verabreichung von Calciumfolinat soll 4 Stunden vor und nach Verabreichung der ersten Dosis Glucarpidase eingestellt werden.</li> <li>○ Amendment vom Dezember 1997: Nach der Verabreichung von Glucarpidase soll Calciumfolinat i. v. in einer Dosis von 250 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden.</li> </ul> </li> <li>• Hydratisierung i. v. mit Natriumbicarbonat-haltigen Flüssigkeiten. Falls angezeigt, sollte eine Dialyse eingeleitet werden.</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Es sind keine unerlaubten Begleitmedikationen spezifiziert.</p> <p><b>Studie 003</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der letzten Glucarpidase-Dosis wurden 4 Dosen Calciumfolinat (100 mg/m<sup>2</sup>) im Intervall von 6 Stunden verabreicht, gefolgt von einer beschleunigten Rescue-Therapie über 5 Tage.</li> <li>• Fortführung einer Hydratation i. v. und Bikarbonat.</li> <li>• Hämodialyse sollte eingeleitet werden, wenn dies bei Flüssigkeits- oder Elektrolytanomalien angezeigt war.</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Es sind keine unerlaubten Begleitmedikationen spezifiziert.</p>	



Intervention	Kontrolle
<p><b>Studie 006</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor Verabreichung von Glucarpidase: Calciumfolinat in einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup>, alle 6 Stunden oder eine Dosis entsprechend der lokalen Standardtherapie</li> <li>• 2 Stunden vor sowie 2 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase sollte keine Behandlung mit Calciumfolinat erfolgen.</li> <li>• Nach erfolgter Verabreichung von Glucarpidase sollte eine Dosis Calciumfolinat von 250 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Stunden für insgesamt 48 Stunden verabreicht werden.</li> <li>• Fortführung einer Hydratation i. v.</li> <li>• Die Einleitung einer Dialyse sollte erfolgen, sofern diese durch Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter angezeigt war.</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Es sind keine unerlaubten Begleitmedikationen spezifiziert.</p> <p><b>Studie 017</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Hydratation mit Natriumcarbonat-haltigen Flüssigkeiten sollte fortgesetzt werden.</li> <li>• Hämo-perfusion oder Dialyse sollten eingeleitet werden, wenn die Flüssigkeits- oder Elektrolytparameter dies indizierten.</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Es sind keine unerlaubten Begleitmedikationen spezifiziert.</p>	

Abkürzungen: CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat; MTX: Methotrexat.

In den Studien 001, 003, 006 und 017 wurden keine relevanten Protokolländerungen vorgenommen. In Studie 002 wurden die Dosierungsstrategien für Glucarpidase, Thymidin und Calciumfolinat über mehrere Protokolländerungen angepasst. Die Änderungen sind in Tabelle 8 dargestellt.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die Studienberichte, die Studienprotokolle, die SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien 001, 002, 003, 006 und 017

Endpunkt	Kategorie	Studie					Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		001	002	003	006	017		
Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	●	●	●	●	-	Ja	Ja
CIR der MTX-Konzentration <sup>2)</sup>	Morbidität	●	●	●	●	-	Ja	Ergänzend
Veränderung der MTX-Konzentration		●	●	●	●	-	Ja	Nein
Rebound der MTX-Konzentration		●	●	●	●	-	Ja	Nein
Veränderung der sCr-Werte		●	●	●	●	-	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse <sup>3)</sup>	Sicherheit	●	●	●	●	●	Ja	Ja

● Endpunkt in Studie erhoben

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Gemessen mittels HPLC als primärer Endpunkt aller Studien. Gemessen mittels lokalem Immunassay als sekundärer Endpunkt aller Studien.

<sup>3)</sup> Beinhaltet jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CIR: Klinisch relevante Reduktion; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sCr: Serumkreatinin; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. Die Beobachtungszeit für die Sicherheitsanalyse war definiert als Zeitpunkt der ersten Glucarpidase-Dosis bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis. Todesfälle wurden darüber hinaus auch nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst.

Bei den Studien 001, 002, 003 und 006 waren die in den Case Report Forms (CRF) und Data Collection Forms (DCF) gemachten Angaben zu Todesfällen teilweise unvollständig. Aus diesem Grund wurde für jede Person eine Post-hoc-Überprüfung sämtlicher Patientenakten auf Hinweise eines Todesfalls durchgeführt [10]. Für die Target-Population wurden diese überprüften Daten präsentiert.

#### *Bewertung*

Die Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalyse bis Tag 30 ist eindeutig operationalisiert. Für die darüberhinausgehende Erfassung der Todesfälle nach Tag 30 liegt in den Studienunterlagen keine Operationalisierung vor. Es ist unklar, ob tatsächlich sämtliche in den Studien eingeschlossenen Personen auch nach 30 Tagen nach Gabe der letzten Glucarpidase-Dosis nachbeobachtet wurden und über welchen Zeitraum die Nachbeobachtung durchgeführt wurde.

#### Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

#### Validität

Die Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalyse bis Tag 30 nach Gabe der letzten Glucarpidase-Dosis ist valide. Da in den Studien keine Operationalisierung der Erfassung der Todesfälle nach mehr als 30 Tagen vorliegt, wird diese als nicht valide eingeschätzt.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **CIR der MTX-Konzentration**

Der Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Als klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration war in den Studien 001, 002, 003 und 006 ein MTX-Konzentrationswert von  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  gemessen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) definiert. Der Endpunkt wurde nach Rücksprache mit der FDA (U. S. Food and Drug Administration) retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  gemessen mittels HPLC erreicht wurde und alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben ebenfalls  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  lagen. Die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  wurde in den Studien erfasst. In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Personen eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von  $> 1 \mu\text{mol/l}$  aufwiesen.

Für die klinischen Behandlungsentscheidungen wurden parallel MTX-Konzentrationen mittels lokaler Immunassays bestimmt. Der Endpunkt „CIR gemessen mittels lokaler Immunassays“ wurde als sekundärer Endpunkt der Studien ausgewertet.

Die Erfassung der CIR für die Target-Population erfolgte analog zu den Einzelstudien.

##### *Bewertung*

Eine Validierung für die Wahl des MTX-Konzentrationswerts von  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  für das Erreichen einer CIR liegt nicht vor. Die Wahl des Werts leitet sich vermutlich daraus ab, dass der Wert von  $1 \mu\text{mol/l}$  nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX nicht überschritten werden sollte,

da andernfalls die MTX-Elimination als verzögert gilt und damit das Risiko einer MTX-Toxizität steigt [3,23,24]. Sofern die Baseline-MTX-Konzentration über 1 µmol/l lag, erscheint der Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ in der vorliegenden Operationalisierung geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.

#### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

#### Validität

Zwar wies der Großteil der mit Glucarpidase behandelten Personen höhere Baseline-Werte als 1 µmol/l auf, dies traf jedoch nicht für alle behandelten Personen zu. Für alle Personen mit Baseline-MTX-Konzentrationen  $\leq 1$  µmol/l ist der Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ nicht geeignet, um eine Wirksamkeit von Glucarpidase hinsichtlich der Senkung der MTX-Konzentration im Serum oder Plasma zu zeigen. In allen Studien sowie für die Target-Population wurden daher Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Personen eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von  $> 1$  µmol/l aufwiesen.

Die Auswertung mittels HPLC wird als valide eingeschätzt. Die Bestimmung der CIR für den primären Endpunkt beschränkte sich auf die Auswertung der MTX-Konzentration mittels HPLC in einem Zentrallabor, da es laut Angaben des pU in den Studienunterlagen bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunoassays bis zu 24 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase zu einer Interferenz zwischen MTX und dem Metabolit DAMPA (4-Desoxy-4-Amino-N10-Methylpterinsäure) und damit zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration kommt. Dieser Umstand bildet sich auch in den Empfehlungen der Fachinformation ab. Dort wird für die Messung der MTX-Konzentrationen bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe aufgrund der Interferenz zwischen MTX und DAMPA ein HPLC-Verfahren empfohlen. Die Immunoassay-Ergebnisse werden erst nach 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe als zuverlässig eingeschätzt [4].

#### **Veränderung der MTX-Konzentration**

Der Endpunkt „Veränderung der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Zulassungsstudien wurde die MTX-Konzentration entweder im Plasma oder im Serum zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Gabe von Glucarpidase mittels HPLC und lokaler Immunoassays bestimmt und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zu Baseline ermittelt.

##### *Bewertung*

Der Endpunkt zeigt die prozentuale Veränderung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum zwischen Baseline und verschiedenen Post-Baseline-Werten. Die bloße Veränderung der MTX-Konzentration ist nicht bewertungsrelevant, da kein Schwellenwert der MTX-Konzentration untersucht wurde, ab welchem ein patientenrelevanter oder zumindest klinisch relevanter Effekt zu erwarten ist. Die Veränderung der MTX-Konzentration hin zu einem als klinisch relevant definierten Schwellenwert ist bereits über die ergänzende Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt.

### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

### **Rebound der MTX-Konzentration**

Der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde die Anzahl an Personen ermittelt, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase ein erneuter Anstieg zu verzeichnen war. Dabei mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die MTX-Konzentration zum Zeitpunkt  $t_n$  Post-Glucarpidase musste um das > 2-fache größer sein, als die minimale MTX-Konzentration, die Post-Glucarpidase vor dem Zeitpunkt  $t_n$  gemessen worden war.
- Der Anstieg der MTX-Konzentration zum Zeitpunkt  $t_n$  musste, ausgehend vom Minimalwert vor  $t_n$ , > 1  $\mu\text{mol/l}$  sein.

In den Studien 001, 002 und 006 wurde die MTX-Konzentrationsbestimmung für diesen Endpunkt mittels HPLC durchgeführt. In der Studie 003 wurde der Endpunkt anhand lokaler Assays bestimmt, da die MTX-Konzentration in dieser Studie mittels HPLC ausschließlich bis 2 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe gemessen wurde, wohingegen Daten aus den lokalen Assays für einen längeren Zeitraum zur Verfügung standen.

#### *Bewertung*

Der Endpunkt misst die Veränderung der MTX-Konzentration, unabhängig davon, ob die erreichte MTX-Konzentration Post-Glucarpidase patientenrelevant oder zumindest klinisch relevant war oder nicht. Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Personen, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist indirekt über die Darstellung des primären Endpunkts der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da hier nur Personen erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts diesen Wert auch halten konnten.

### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

### **Veränderung der sCr-Werte**

Der Endpunkt „Veränderung der sCr-Werte“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien 001, 002 und 006 wurden Serumkreatinin (sCr)-Werte in einem lokalen Labor gemessen und die jeweilige Veränderung gegenüber Baseline bestimmt.

#### *Bewertung*

Ein Anstieg des sCr-Werts kann auf eine sich verschlechternde Nierenfunktion aufgrund einer verzögerten MTX-Elimination hindeuten. Eine reine Veränderung des sCr-Werts wird als nicht

bewertungsrelevant betrachtet, da kein Schwellenwert definiert, validiert und untersucht wurde, ab welchem ein patientenrelevanter oder zumindest klinisch relevanter Effekt zu erwarten ist.

#### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

### **2.3.3 Sicherheit**

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In allen Zulassungsstudien sowie in der gepoolten Analyse wurden unerwünschte Ereignisse (UE) anhand der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 13.0) kodiert. Die Beobachtungszeit für UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in den Studien 001, 002, 003 und 006 war definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe. In Studie 017 wurden UE bei Personen in Studienarm A (alle Personen, die Glucarpidase erhielten) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis.

Die Erfassung der Sicherheitsaspekte von Glucarpidase erfolgte in den Studien 001, 002, 003 und 006 über CFR bzw. DCF kontinuierlich über die Studiendauer, ohne prädefinierte Zeitpunkte, zu denen Aspekte der Sicherheit kontrolliert werden sollten. Post hoc führte der Sponsor ein medizinisches Review der Datensätze aus den Studien 001, 002, 003 und 006 durch und fasste die Datensätze einschließlich zusätzlicher Informationen aus klinischen Dokumenten (Textfelder in den CRF, Krankenhausentlassungsberichte, Arztbriefe und Verlaufsberichte sowie UE ohne Datumsangabe, die als nicht vorbestehendes Ereignis betrachtet wurden) für die jeweiligen Studien in einem einzigen Sicherheits-Datensatz zusammen.

Die Erhebung der UE unterschied sich zum Teil zwischen den Zulassungsstudien. Die wesentlichen Punkte der Operationalisierung sind im Folgenden dargestellt:

##### Studie 001

UE, die als MTX-Toxizität eingeschätzt wurden, wurden im CRF entsprechend der WHO-Klassifizierung für Chemotherapeutika dokumentiert. Entsprechend des Protokolls sollten für jedes UE Datum und Uhrzeit des Auftretens und der maximale Grad der Toxizität nach dem Einstufungssystem der WHO-Klassifizierung dokumentiert werden. UE ohne dokumentierten Beginn in den CRF wurden konservativ als UE ausgewertet, die im Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Gabe aufgetreten waren. Für UE, die im CRF unter MTX-Toxizität erfasst wurden, wurde der Beginn des UE und der höchste Schweregrad einmal erfasst, sodass im Nachhinein nicht ersichtlich ist, ob es sich um ein UE handelt, das sich nach Glucarpidase-Gabe verschlechterte.

Alle UE der WHO-Grade  $\geq 4$  wurden als SUE gewertet sowie (entsprechend des post hoc durchgeführten medizinischen Reviews) alle UE die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten, zu erheblicher Behinderung/Invalidität führten oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellten.

Zusätzlich wurden als UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität“ und „Akute Infusionsreaktionen“ gesondert betrachtet. Dafür wurden PT betrachtet, die möglicherweise auf Hypersensitivität oder Infusionsreaktionen hinweisen und die innerhalb eines Tages nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Infusionsreaktionen und Typ I Hypersensitivitätsreaktion) oder 2–30 Tage nach Glucarpidase-Gabe (Typ II und III Hypersensitivitätsreaktion).

### Studie 002

UE, die als MTX-Toxizität eingeschätzt wurden, wurden im DCF dokumentiert. Weitere UE wurden ebenfalls im DCF und über weitere Informationsquellen wie Entlassungspapiere und Arztbriefe erfasst und für die Sicherheitsanalyse in ein Datenset überführt. Der Schweregrad der UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0 erfasst. War der Schweregrad nicht dokumentiert, wurde ein Schweregrad  $\geq 3$  angenommen. UE ohne dokumentierten Beginn wurden konservativ als UE ausgewertet, die im Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Gabe aufgetreten waren. Zusätzlich wurden Auswertungen nur für UE mit dokumentiertem Beginn vorgenommen.

Alle UE CTCAE-Grad  $\geq 4$  wurden als SUE gewertet sowie (entsprechend des post hoc durchgeführten medizinischen Reviews) alle UE die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten, zu erheblicher Behinderung/Invalidität führten oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellten.

Zusätzlich wurde als UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität“ gesondert betrachtet. Dafür wurden PT betrachtet, die möglicherweise auf Hypersensitivität hinweisen („Anaphylaktische Reaktion“, „Angioödem“, „Allergische Reaktion im Mund-Rachen-Raum“, „Anaphylaktischer Schock“) und die innerhalb eines Tages nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Typ I Hypersensitivitätsreaktion) oder weitere auf Hypersensitivität hinweisende PT, die 3–30 Tage nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Typ II und III Hypersensitivitätsreaktion).

### Studie 003

UE wurden entsprechend der WHO-Klassifikation für Chemotherapeutika erfasst. Alle UE, unabhängig davon ob sie im zeitlichen Zusammenhang mit der MTX-Gabe (und vor der Glucarpidase-Gabe) auftraten oder nach Glucarpidase-Gabe, wurden im CRF und weiteren Dokumenten erfasst und für die Sicherheitsanalyse in ein Datenset überführt. Es wurde nicht regelhaft der Beginn der Toxizität erfasst, sodass nicht sichergestellt werden kann, ob das UE vor oder nach Verabreichung von Glucarpidase auftrat. Alle UE wurden konservativ als UE gewertet, die nach Glucarpidase-Gabe aufgetreten waren.

Im Protokoll liegt keine Definition von SUE vor. Post hoc wurden folgende Ereignisse als SUE gewertet (entsprechend des post hoc durchgeführten medizinischen Reviews): Tod, lebensbedrohliche UE, (Verlängerung der) Hospitalisierung, Behinderung, bedeutsames medizinisches Ereignis.

Zusätzlich wurden als UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität“ und „Akute Infusionsreaktionen“ gesondert betrachtet. Dafür wurden PT betrachtet, die möglicherweise auf Hypersensitivität oder Infusionsreaktionen hinweisen und die innerhalb eines Tages nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Infusionsreaktionen und Typ I Hypersensitivitätsreaktion) oder 2–30 Tage nach Glucarpidase-Gabe (Typ II und III Hypersensitivitätsreaktion).

### Studie 006

UE, die als MTX-Toxizität eingeschätzt wurden, wurden im DCF dokumentiert. Weitere UE wurden ebenfalls im DCF und über weitere Informationsquellen wie Entlassungspapiere und Arztbriefe erfasst und für die Sicherheitsanalyse in ein Datenset überführt. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE v.3.0 erfasst. UE ohne dokumentierten Beginn wurden konservativ als UE ausgewertet, die im Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Gabe aufgetreten waren. Zusätzlich wurden Auswertungen nur für UE mit dokumentiertem Beginn vorgenommen.

Alle UE CTCAE-Grad  $\geq 4$  wurden als SUE gewertet sowie (entsprechend des post hoc durchgeführten medizinischen Reviews) alle UE die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten, zu erheblicher Behinderung/Invalidität führten oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellten.

Zusätzlich wurde als UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität“ gesondert betrachtet. Dafür wurden PT betrachtet, die möglicherweise auf Hypersensitivität hinweisen („Anaphylaktische Reaktion“, „Angioödem“, „Allergische Reaktion im Mund-Rachen-Raum“, „Anaphylaktischer Schock“) und die innerhalb eines Tages nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Typ I Hypersensitivitätsreaktion) oder weitere auf Hypersensitivität hinweisende PT, die 3–30 Tage nach Glucarpidase-Gabe auftraten (Typ II und III Hypersensitivitätsreaktion).

#### Studie 017

UE wurden jeweils erfasst, wenn eine Pharmakokinetik (PK)-Blutprobe entnommen wurde. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE v.3.0 erfasst.

#### *Bewertung*

Die Dokumentation der UE und SUE in den Studien 001, 002, 003 und 006 ist nicht uneingeschränkt nachvollziehbar, da Sicherheitsaspekte teilweise an unterschiedlichen Stellen, zu nicht prädefinierten Zeitpunkten, teilweise nicht vollständig (z. B. Schweregrad oder Beginn des UE) bzw. zum Teil post hoc erfasst wurden.

#### Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

#### Validität

Alle Sicherheitsdaten stammen aus einarmigen Studien, in denen Glucarpidase als unmittelbare Reaktion auf eine durch hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX) induzierte Toxizität gegeben wurde. Der wahre Effekt von Glucarpidase auf die Sicherheit kann in diesem Design nicht valide abgebildet werden, da mutmaßlich ein großer Teil der erfassten UE und SUE auf die MTX-Toxizität zurückgeführt werden kann.

### 2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der MTX-Konzentration gemessen mittels HPLC ist Tabelle 10 zu entnehmen. In Studie 003 wurde abweichend zu den Studien 001, 002 und 006 die MTX-Konzentration mittels HPLC nur bis zwei Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase erfasst. Im Rahmen der statistischen Nachberechnungen für die Target-Population wurde entsprechend der Angaben in Modul 4 überprüft, ob auch Werte für Blutproben vorlagen, die später als 2 Stunden nach der Glucarpidase-Verabreichung erhoben wurden. Lagen diese Werte für Studie 003 vor, wurden sie post hoc berücksichtigt und im Dossier dargestellt.

*Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der MTX-Konzentration mittels HPLC in den Studien 001, 002, 003 und 006*

Studie	Zeit relativ zur Glucarpidase Gabe										Alle 24 Stunden
	Tag 1 (Minuten)										
	0 <sup>1)</sup>	15	30	60	120	180	240	360	420	480	
001	x	x	x <sup>2)</sup>	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>3)</sup>
002	x	x	x <sup>4)</sup>	x	x		x				x <sup>5)</sup>
003	x	x	x	x	x						
006	x	x		x	x						x <sup>5)</sup>



- 1) Letzte Messung der MTX-Konzentration vor Glucarpidase-Gabe. Die MTX-Konzentration sollte ab 5 Tage vor der Glucarpidase-Gabe mindestens einmal täglich gemessen werden.
- 2) Optional.
- 3) Bis die MTX-Konzentration  $< 0,1 \mu\text{mol/l}$  betrug.
- 4) Wurde mit Amendement des Studienprotokolls vom November 2003 gestrichen.
- 5) Bis Tag 8, dann auch Tag 15 und Tag 22.

Abkürzungen: HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat.

Die Erfassung der Sicherheitsaspekte von Glucarpidase erfolgte in den Studien 001, 002, 003 und 006 kontinuierlich über die Studiendauer bis 30 Tage nach Gabe der letzten Glucarpidase Dosis, ohne prädefinierte Zeitpunkte, zu denen Aspekte der Sicherheit kontrolliert werden sollten. In Studie 017 wurden UE bei Personen in Studienarm A (alle Personen, die Glucarpidase erhielten) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis.

## 2.4 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 wurden deskriptiv dargestellt. Binäre Endpunkte wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels Anzahl an Personen (N), Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum dargestellt.

MTX-Konzentrationen, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurden mit einem Wert von  $0,05 \mu\text{mol/l}$  imputiert. Bei fehlenden MTX-Konzentrationen wurde kein Wert imputiert.

### Analysepopulationen

Target-Population (in Modul 4 des Nutzendossiers als Wide-Target-Population bezeichnet): Personen aus den Studien 001, 002, 003, 006 und 017, die nach Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers entsprechend der Empfehlungen der Fachinformation behandelt worden waren (d. h. eine einzelne Dosis Glucarpidase von  $50 \text{ U/kg}$  (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf diese Population.

Safety-Population: Personen, für die eine Glucarpidase-Dosierung oder der Zeitpunkt der Glucarpidase-Gabe dokumentiert ist oder die nachweislich eine Nachbeobachtung nach Verabreichung von Glucarpidase hatten. Personen, die Glucarpidase erhalten hatten, für die aber keine Follow-up-Daten vorlagen, wurden nicht in die Berechnungen zum Anteil an UE und SUE einbezogen.

Zentrale MTX-HPLC-Population: Personen, bei denen mindestens eine MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mittels HPLC in einem Zentrallabor bestimmt wurde. Der primäre Endpunkt der Studien, „CIR der MTX-Konzentration“, bezieht sich auf diese Population.

Neben der Target-Population berichtete der pU in Modul 4 des Nutzendossiers auch Daten zur Narrow-Target-Population. Diese umfasst Personen aus den Studien 001, 002, 003, 006 und 017, die eine verzögerte MTX-Elimination und eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Da im Anwendungsgebiet entsprechend der Fachinformation keine Einschränkung in Bezug auf Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht, wird die Narrow-Target-Population für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zu den Studienpopulationen der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 und zur Target-Population

Allgemeine Angaben zu den Studienpopulationen		Studie					Gesamt
		001	002	003	006	017 <sup>1)</sup>	
Gesamte Studienpopulation	Eingeschlossen, n	44	262	82	184	11	583
	Safety-Population <sup>2)</sup> , n	44	214	69	149	11	487
	Zentrale MTX-HPLC-Population <sup>3)</sup> , n	28	84	30	27	- <sup>4)</sup>	169
Target-Population <sup>5)</sup>	Safety-Population, n (%) <sup>6)</sup>	8 (18,2)	47 (22,0)	16 (23,2)	44 (29,5)	9 (81,8)	124 (25,5)
	Zentrale MTX-HPLC-Population, n (%) <sup>7)</sup>	5 (17,9)	26 (31,0)	8 (26,7)	16 (59,3)	- <sup>4)</sup>	55 (32,5)

<sup>1)</sup> In Studienarm A (Personen, die Glucarpidase erhielten).

<sup>2)</sup> Personen, für die eine Glucarpidase-Dosierung oder der Zeitpunkt der Glucarpidase-Gabe dokumentiert ist oder die nachweislich eine Nachbeobachtung nach Verabreichung von Glucarpidase hatten.

<sup>3)</sup> Personen, bei denen mindestens eine MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mittels HPLC in einem Zentrallabor bestimmt wurde.

<sup>4)</sup> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien „CIR der MTX-Konzentration“ bezieht sich auf die zentrale MTX-HPLC-Population. Da in Studie 017 keine Wirksamkeit erfasst wurde, ist diese Population für die Studie 017 nicht relevant.

<sup>5)</sup> Personen, die entsprechend der Empfehlungen der Fachinformation behandelt wurden (d. h. eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

<sup>6)</sup> Anteile bezogen auf die Safety-Population der Einzelstudien. Eigene Berechnung.

<sup>7)</sup> Anteile bezogen auf die zentrale MTX-HPLC-Population der Einzelstudien. Eigene Berechnung.

Abkürzungen: CIR: Klinisch relevante Reduktion; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat.

Die Ergebnisse der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 werden im Folgenden bezogen auf die Target-Population dargestellt. Die Target-Population umfasst diejenigen Personen der Gesamtpopulation, die entsprechend der Fachinformation eine Einzeldosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) erhalten hatten und für die eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert war. Zwar wurden in den einzelnen Studienprotokollen Glucarpidase-Dosierungen von 50 U/kg festgelegt, die tatsächlichen Dosierungen lagen jedoch teilweise deutlich über bzw. häufiger unter diesem Wert (min–max: 10–58 U/kg in Studie 001 bezogen auf die Safety-Population; 11–64 U/kg in Studie 002; 17–100 U/kg in Studie 003; 18–98 U/kg in Studie 006; 49–51 U/kg in Studie 017). Die Dokumentation der Studienpopulationen der Einzelstudien zeigt zudem, dass viele Personen Glucarpidase erhielten, die keine verzögerte MTX-Elimination im Rahmen der Definition der Einschlusskriterien aufwiesen (in Studie 001 wurde für 68,2 % der eingeschlossenen Personen eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert, in Studie 002 für 51,4 %, in Studie 003 für 58,5 % und in Studie 006 für 59,7 %). Da im Hinblick auf Dosierung und verzögerte MTX-Elimination offenbar zum Teil erhebliche Abweichungen der Populationen der Einzelstudien von den Empfehlungen der Fachinformation bestehen, wird im Folgenden die Target-Population für die Ableitung des Zusatznutzens von Glucarpidase abgebildet. Es ist den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen, wie die verzögerte MTX-Elimination für die Target-Population definiert war. Für die Target-Population wurde eine statistische Nachberechnung zu den Einzelstudien sowie für die gepoolte Analyse vorgelegt [1].

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population)

Charakterisierung der Studienpopulation	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 124)
	001 (N = 8)	002 (N = 47)	003 (N = 16)	006 (N = 44)	017 (N = 9)	
<i>Alter (Jahre)</i>						
Mittelwert (SD)	38,4 (16,0)	20,9 (18,6)	23,7 (22,2)	28,1 (25,6)	28,7 (23,98)	25,5 (22,2)
Median (min–max)	38,5 (10–62)	15 (0,5–71)	13,5 (5–68)	15,5 (0–84)	18,0 (10–84)	15,0 (0–84)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>						
< 12 Jahre	1 (12,5)	13 (27,7)	6 (37,5)	13 (29,5)	1 (11,1)	34 (27,4)
≥ 12 bis < 18 Jahre	0	20 (42,6)	5 (31,3)	11 (25,0)	3 (33,3)	39 (31,5)
≥ 18 bis < 65 Jahre	7(87,5)	11 (23,4)	3 (18,8)	13 (29,5)	4 (44,4)	38 (30,6)
≥ 65 Jahre	0	3 (6,4)	2 (12,5)	7 (15,9)	1 (11,1)	13 (10,5)
<i>Geschlecht, n (%)<sup>2)</sup></i>						
männlich	nicht erfasst	31 (66,0)	nicht erfasst	29 (65,9)	5 (55,6)	65 (52,4)
weiblich		15 (31,9)		14 (31,8)	4 (44,4)	33 (26,6)
unbekannt		1 (2,1)		1 (2,3)	0	26 (21,0)
<i>Tumortyp, n (%)<sup>1)</sup></i>						
ALL	4 (50,0)	12 (25,5)	7 (43,8)	12 (27,3)	2 (22,2)	37 (29,8)
NHL	3 (37,5)	12 (25,5)	3 (18,8)	6 (13,6)	2 (22,2)	26 (21,0)
PZNSL	1 (12,5)	2 (4,3)	1 (6,3)	8 (18,2)	1 (11,1)	13 (10,5)
Osteosarkom	0	16 (34,0)	2 (12,5)	13 (29,5)	4 (44,4)	35 (28,2)
andere	0	1 (2,1)	3 (18,8)	4 (9,1)	0	8 (6,5)
unbekannt	0	4 (8,5)	0	1 (2,3)	0	5 (4,0)
<i>Baseline<sup>2)</sup> sCr (mg/dl)</i>				N = 43		N = 123
Mittelwert (SD)	2,1 (1,0)	2,6 (1,5)	2,0 (1,4)	2,5 (1,4)	2,09 (0,58)	2,4 (1,4)
Median (min–max)	2,1 (0,7–3,5)	2,1 (0,7–6,1)	1,5 (0,6–5,8)	2,3 (0,5–6,9)	2,20 (1,32–2,90)	2,1 (0,5–6,9)

<sup>1)</sup> Anteile selbst berechnet.

<sup>2)</sup> Letzte Messung vor Glucarpidase-Gabe.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PZNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien 001, 002, 003 und 006; Target-Population (Zentrale MTX-HPLC-Population)

Charakterisierung der Studienpopulation	Studie				Gepoolte Target-Population (N = 55)
	001 (N = 5)	002 (N = 26)	003 (N = 8)	006 (N = 16)	
<i>Alter (Jahre)</i>					
Mittelwert (SD)	46,0 (12,7)	28,6 (20,3)	19,0 (16,7)	32,5 (27,3)	29,9 (22,1)
Median (min–max)	47 (28–62)	16,5 (10–71)	13,5 (5–58)	18,0 (5–84)	17,0 (5–84)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>					
< 12 Jahre	0	1 (3,8)	3 (37,5)	1 (6,3)	5 (9,1)
≥ 12 bis < 18 Jahre	0	13 (50,0)	3 (37,5)	7 (43,8)	23 (41,8)
≥ 18 bis < 65 Jahre	5 (100)	9 (34,6)	2 (25,0)	4 (25,0)	20 (36,4)
≥ 65 Jahre	0	3 (11,5)	0	4 (25,0)	7 (12,7)
<i>Geschlecht, n (%)<sup>1)</sup></i>					
männlich	nicht erfasst	15 (57,7)	nicht erfasst	10 (62,5)	25 (45,5)
weiblich		10 (38,5)		6 (37,5)	16 (29,1)
unbekannt		1 (3,8)		0	14 (25,5)
<i>Tumortyp, n (%)<sup>1)</sup></i>					
ALL	2 (40,0)	4 (15,4)	4 (50,0)	2 (12,5)	12 (21,8)
NHL	2 (40,0)	6 (23,1)	0	3 (18,8)	11 (20,0)
PZNSL	1 (20,0)	1 (3,8)	1 (12,5)	3 (18,3)	6 (10,9)
Osteosarkom	0	10 (38,5)	2 (25,0)	7 (43,8)	19 (34,5)
andere	0	1 (3,8)	1 (15,5)	1 (6,3)	3 (5,5)
unbekannt	0	4 (15,4)	0	0	4 (7,3)
<i>Baseline<sup>2)</sup> MTX-Konzentration (µmol/l)</i>	N = 5	N = 25	N = 6	N = 14	N = 50
Mittelwert (SD)	10,7 (17,1)	63,2 (93,7)	55,7 (127,2)	58,4 (128,8)	55,7 (103,0)
Median (min–max)	2,8 (0,5–40,9)	21,5 (1,3–342,2)	4,3 (1,3–315,2)	28,9 (0,05–500,4)	12,8 (0,05–500,4)
<i>Baseline<sup>2)</sup> sCr (mg/dl)</i>					
Mittelwert (SD)	2,5 (0,9)	3,1 (1,4)	1,7 (0,7)	2,7 (1,4)	2,7 (1,4)
Median (min–max)	2,8 (1,6–3,5)	3,1 (1–6,1)	1,5 (0,8–2,8)	2,4 (1,3–6,9)	2,3 (0,8–6,9)

<sup>1)</sup> Anteile selbst berechnet.

<sup>2)</sup> Letzte Messung vor Glucarpidase-Gabe.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PZNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; sCr: Serumkreatinin; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 12 und Tabelle 13 sind die Baseline-Charakteristika für die Target-Populationen der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 in Bezug auf die Safety-Population und die zentrale MTX-HPLC-Population dargestellt. Im Durchschnitt waren die eingeschlossenen Personen in der Safety-Population 25 Jahre und in der zentralen MTX-HPLC-Population knapp 30 Jahre alt. In Studie 001 waren die eingeschlossenen Personen im Schnitt deutlich älter als in den anderen Studien, da in dieser Studie ein Einschlusskriterium von  $\geq 18$  Jahre galt. Es waren mehr Männer als Frauen in die Studien eingeschlossen. Als häufigste Tumorentitäten traten Osteosarkom und akute lymphatische Leukämie (ALL) auf.

In den Gesamtpopulationen der Studien lag das Durchschnittsalter etwas höher als in der Target-Population und in der Target-Population waren proportional mehr Kinder und Jugendliche eingeschlossen, als in der Gesamtpopulation. So waren in der Safety-Population der Target-Population 34 Personen (27,4 %) < 12 Jahren und in der Gesamtpopulation 89 (18,3 %).

*Tabelle 14: Exposition mit der Studienmedikation; Gepoolte Target-Population*

<b>Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>Safety-Population (N = 124)</b>	<b>Zentrale MTX-HPLC- Population (N = 55)</b>
<i>Durchschnittliche Glucarpidase-Dosis (U/kg)</i>		
Mittelwert (SD)	50 (0,7)	50 (0,7)
Median (min–max)	50 (48,2–51,7)	50 (48,2–51,7)
<i>Zeit zwischen MTX und Glucarpidase-Gabe (Tage)</i>		
Mittelwert (SD)	4,0 (1,6)	3,9 (1,5)
Median (min–max)	3,0 (2–10)	3,0 (2–8)
<i>Zeit zwischen MTX und Glucarpidase-Gabe (Tage), n (%)</i>		
1	0	0
2	12 (9,7)	7 (12,7)
3	54 (43,5)	21 (38,2)
4	21 (16,9)	12 (21,8)
> 4	37 (29,8)	15 (27,3)

Abkürzungen: HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 14 sind die Glucarpidase-Dosierung und die Zeit zwischen der MTX-Gabe und der Verabreichung von Glucarpidase für die gepoolte Target-Population abgebildet. Entsprechend der Einschlusskriterien der Target-Population erhielten die Personen eine Dosis Glucarpidase zwischen 48 und 52 U/kg. Glucarpidase wurde in der Target-Population zwischen 2 und 10 Tage nach Gabe von MTX verabreicht, im Mittel nach 4 Tagen. Entsprechend der Fachinformation sollte Glucarpidase optimalerweise innerhalb von 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion verabreicht werden.

Etwa 90 % der Personen in der Target-Population erhielten als Begleitmedikation Calciumfolinat (Leucovorin) (siehe Tabelle 15). In Studie 002 wurde Thymidin zu Beginn regelhaft bei allen Personen in einer Dosis von 8 g/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht. Im Verlauf der Studie wurde das Protokoll 1997 dahingehend geändert, dass nur noch Personen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine schwere MTX-Toxizität aufwiesen, Thymidin erhalten sollten. Mit einem weiteren Amendement wurde Thymidin ab 2003 nicht mehr verabreicht. In den anderen Studien wurde kein Thymidin verabreicht.

Tabelle 15: Begleitmedikation; Gepoolte Target-Population

Begleitmedikation	Safety-Population	Zentrale MTX-HPLC-Population
<i>Jegliche Rescue-Behandlung, N<sup>1)</sup></i>	115	55
Hämodialyse, n (%)	15 (13,0)	10 (18,2)
Hämofiltration, n (%)	3 (2,6)	1 (1,8)
Hämoperfusion, n (%)	3 (2,6)	3 (5,5)
Medikation, n (%)	2 (1,7)	0
Andere, n (%)	1 (0,9)	1 (1,8)
Leucovorin, N	124	55
n (%)	111 (90,0)	51 (92,7)
Thymidin, N <sup>2)</sup>	47	26
n (%)	11 (23,4)	10 (38,5)

<sup>1)</sup> Für Studie 017 liegen keine Daten vor.

<sup>2)</sup> Thymidin wurde nur in Studie 002 eingesetzt.

Abkürzungen: HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; MTX: Methotrexat.

## 3.2 Mortalität

### Todesfälle

Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“; Target-Population (Safety-Population)

Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 124)
	001 (N = 8)	002 (N = 47) <sup>1)</sup>	003 (N = 16)	006 (N = 44)	017 (N = 9)	
Todesfälle ≤ 30 Tage nach 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 Glucarpidase-Behandlung, n (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	4 (9,1)	1 (11,1)	5 (4,0)
Unbekannter Todeszeitpunkt, n (%)	2 (25,0)	1 (2,1)	0	0	0	3 (2,4)

<sup>1)</sup> Getrennte Ergebnisse für Personen, die Thymidin erhielten und Personen, die Thymidin nicht erhielten, liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> Da in den Studien keine Operationalisierung der Erfassung der Todesfälle nach > 30 Tagen vorliegt, werden diese Zahlen als nicht valide eingeschätzt.

Es verstarben 8,9 % der in die Target-Population eingeschlossenen Personen innerhalb der ersten 30 Tage nach Glucarpidase Gabe. Bezogen auf PT waren Todesfälle, die bei mehr als einer Person in der Target-Population auftraten, Tod und Krankheitsprogression in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei jeweils 4 Personen (3,3 %) und bei 3 Personen „Progression einer bösartigen Neubildung“. Der Anteil an Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe in der gepoolten Gesamtpopulation der Studien (39/487 (8,0 %)) ist vergleichbar mit dem der gepoolten Target-Population. Gleiches gilt für Todesfälle nach mehr als 30 Tagen nach Glucarpidase-Gabe (23/487 (4,7 %)) und Todesfällen mit unbekanntem Zeitpunkt (11/487 (2,3 %)) in der Gesamtpopulation (eigene Berechnung).

### 3.3 Morbidität

#### CIR der MTX-Konzentration

Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“; Target-Population (Zentrale MTX-HPLC-Population) – ergänzend berichtet

Ergebnisse für den Endpunkt „CIR der MTX-Konzentration“	Studie				Gepoolte Target-Population (N = 55)
	001 (N = 5)	002 (N = 26) <sup>1)</sup>	003 (N = 8)	006 (N = 16)	
CIR der MTX-Konzentration, n (%) [95%-KI] <sup>2)</sup>	3 (60,0) [23,0; 88,3]	15 (57,7) [38,9; 74,5]	5 (62,5) [30,5; 86,3]	10 (62,5) [38,6; 81,5]	33 (60,0) [46,8; 71,9]
Sensitivitätsanalyse CIR der MTX-Konzentration, N n (%) [95%-KI] <sup>2)3)</sup>	4 2 (50,0) [15,0; 85,0]	25 14 (56,0) [37,0; 73,4]	6 4 (66,7) [30,0; 90,4]	12 8 (66,7) [39,1; 86,2]	47 28 (59,6) - <sup>4)</sup>
Zeit bis zum Erreichen der CIR (Stunden) <sup>5)</sup> , N Mittelwert (SD) Median (min–max)	5 50,7 (57,9) 33,00 (0,3–132,0)	23 36,6 (64,5) 0,25 (0,2–192,0)	7 1,7 (3,7) 0,25 (0,2–10,0)	16 32,4 (58,1) 0,66 (0,3–164,9)	51 31,9 (57,3) 0,25 (0,2–192,0)

<sup>1)</sup> Getrennte Ergebnisse für Personen, die Thymidin erhielten und Personen, die Thymidin nicht erhielten, liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> KI nach der Methode von Newcombe und Altman.

<sup>3)</sup> Personen mit einer Baseline-MTX-Konzentration gemessen mittels zentraler HPLC von > 1.

<sup>4)</sup> Für die gepoolte Analyse nicht angegeben.

<sup>5)</sup> Definiert als Zeitraum von der ersten Glucarpidase-Verabreichung bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ , mit allen nachfolgenden MTX-Konzentrationen  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ .

Abkürzungen: CIR: Klinisch relevante Reduktion; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; SD: Standardabweichung.

In der Target-Population erreichten 60 % der Personen eine CIR. Die Sensitivitätsanalyse, in der nur Personen berücksichtigt wurden, die zu Baseline eine MTX-Konzentration > 1  $\mu\text{mol/l}$  aufwiesen, bestätigt diesen Wert. Im Median wurde die CIR nach einer Viertelstunde erreicht, im Mittel nach knapp 32 Stunden.

Der Anteil der Personen in der Gesamtstudienpopulation, die eine CIR erreichten, war bezogen auf die primäre Analyse und die Sensitivitätsanalyse vergleichbar mit der Target-Population (104/169 (61,5 %) bzw. 83/140 (59,3 %), eigene Berechnung).

### 3.4 Sicherheit

In den Tabellen 18 bis 22 werden die Sicherheitsaspekte von Glucarpidase zusammengefasst. Die Beobachtungszeit für UE und SUE in den Studien 001, 002, 003 und 006 war definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe. In Studie 017 wurden UE bei Personen in Studienarm A (Personen mit verzögerter MTX-Elimination) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis. UE, für die kein Anfangsdatum dokumentiert war, wurden konservativ als UE gewertet, die zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe aufgetreten waren. Personen mit mehreren UE innerhalb einer SOC wurden in der

jeweiligen SOC nur einmal gezählt. Personen mit mehreren Schweregradangaben für dasselbe UE wurden nur einmal unter der höchsten Bewertung des Schweregrads gezählt.

Die Bewertung der Sicherheit von Glucarpidase bezieht sich auf die Safety-Population. In Studie 003 stehen in der Safety-Population der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Personen zur Verfügung, da für eine Person, die Glucarpidase erhalten hatte, kein Nachweis eines Follow-up vorlag. Folglich stehen für die gepoolten Analysen zur Sicherheit Daten von 123 statt 124 Personen zur Verfügung.

*Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Target-Population (Safety-Population)*

Zusammenfassung der UE	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 123)
	001 (N = 8)	002 (N = 47)	003 (N = 15)	006 (N = 44)	017 (N = 9)	
UE	8 (100,0)	43 (91,5) <sup>1)</sup>	13 (86,7)	38 (86,4)	5 (55,6)	107 (87,0)
UE Schweregrad $\geq 3$ <sup>2)3)</sup>	7 (87,5)	30 (63,8) <sup>4)</sup>	7 (46,7)	26 (59,1)	5 (55,6)	75 (61,0) <sup>5)</sup>
SUE	6 (75,0)	21 (44,7) <sup>6)</sup>	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)
UE von besonderem Interesse	<sub>-7)</sub>	5 (10,6) <sup>8)</sup>	<sub>-7)</sub>	3 (6,8)	<sub>-7)</sub>	<sub>-9)</sub>

<sup>1)</sup> Personen, die kein Thymidin erhielten: 32 (88,9 %). Personen, die Thymidin erhielten: 11 (100,0 %).

<sup>2)</sup> Alle UE-Grade, die als  $\geq 3$  dokumentiert worden waren. In Tabelle 20 werden anders als in Tabelle 18 alle Ereignisse, denen kein Schweregrad zugeordnet ist, konservativ als Ereignis des Grades  $\geq 3$  gewertet.

<sup>3)</sup> Für die Studien 001 und 003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UE verwendet. Für Studie 002 wurde vor dem 16.07.2003 CTCAE-Version 2 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet. Nach dem 16.07.2003 für Studie 002 und für die Studien 006 und 017 wurde CTCAE-Version 3 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet.

<sup>4)</sup> Personen, die kein Thymidin erhielten: 21 (58,3 %). Personen, die Thymidin erhielten: 9 (81,8 %)

<sup>5)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 78 (63,4 %) Fälle angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein

<sup>6)</sup> Personen die kein Thymidin erhielten: 14 (38,9 %). Personen die Thymidin erhielten: 7 (63,6 %).

<sup>7)</sup> Für die Gesamtpopulation liegen Daten vor, für die Target-Population wurden keine Daten vorgelegt.

<sup>8)</sup> Personen, die kein Thymidin erhielten: 4 (11,1 %). Personen, die Thymidin erhielten: 1 (9,1 %).

<sup>9)</sup> Keine Berechnung möglich, da für die Studien 001, 003 und 017 keine Daten zur Target-Population vorliegen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

In der Target-Population (Safety-Population) traten bei 107 von 123 Personen (87,0 %) mit Nachweis eines Follow-up UE, bei 75 (61,0 %) UE der Schweregrade  $\geq 3$  und bei 53 (43,1 %) SUE auf. Die Häufigkeiten in der Gesamtpopulation der Studien sind mit denen der Target-Population vergleichbar (UE: 419/484 (86,6 %), UE der Schweregrade  $\geq 3$ : 320 (66,1 %), SUE: 184 (38,0 %); eigene Berechnung).

In Studie 002 wurde Thymidin zu Beginn regelhaft bei allen Personen verabreicht. Im Verlauf der Studie wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass nur noch Personen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine schwere MTX-Toxizität aufwiesen, Thymidin erhalten sollten, ab 2003 wurde Thymidin gar nicht mehr verabreicht. Sowohl in der Target-Population als auch in der Gesamtpopulation der Studie 002 wiesen Personen, die Thymidin erhielten, häufiger UE auf, als Personen, die kein Thymidin erhielten (100 vs. 88,9 % in der Target-Population und 93,9 vs. 85,5 % in der Gesamtpopulation), was vermutlich auf die höhere MTX-Exposition entsprechend des Studienprotokolls und die damit verbundene höhere MTX-Toxizität bei den zusätzlich mit Thymidin behandelten Personen zurückzuführen ist.



## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017;  
Target-Population (Safety-Population)

UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie					Gepoolte Target- Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
Gesamte UE	8 (100,0)	43 (91,5)	13 (86,7)	38 (86,4)	5 (55,6)	107 (87,0)
Gesamte nicht krankheitsspezifische UE <sup>1)</sup>	7 (87,5)	40 (85,1)	13 (86,7)	35 (79,5)	5 (55,6)	100 (81,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>33 (70,2)</b>	<b>10 (66,7)</b>	<b>23 (52,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>68 (55,3)</b>
Stomatitis	0	23 (48,9)	6 (40,0)	8 (18,2)	0	37 (30,1)
Übelkeit	0	13 (27,7)	8 (53,3)	16 (36,4)	1 (11,1)	38 (30,9)
Erbrechen	0	13 (27,7)	8 (53,3)	15 (34,1)	0	36 (29,3)
Diarrhö	0	9 (19,1)	3 (20,0)	9 (20,5)	1 (11,1)	22 (17,9)
Schmerzen Oberbauch	1 (12,5)	1 (2,1)	0	1 (2,3)	0	3 (2,4)
Abdominalschmerz	0	0	1 (6,7)	5 (11,4)	0	6 (4,9)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>10 (21,3)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>12 (27,3)</b>	<b>5 (55,6)</b>	<b>33 (26,8)</b>
Anämie	0	1 (2,1)	0	6 (13,6)	0	7 (5,7)
Neutropenie	0	1 (2,1)	0	5 (11,4)	3 (33,3)	9 (7,3)
Febrile Neutropenie	0	1 (2,1)	0	1 (2,3)	2 (22,2)	4 (3,3)
Hämatotoxizität	5 (62,5)	0	0	0	0	5 (4,1)
Lymphopenie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Thrombozytopenie	0	2 (4,3)	1 (6,7)	3 (6,8)	1 (11,1)	7 (5,7)
Leukopenie	0	0	0	0	2 (22,2)	2 (1,6)
Leukozytenanomalie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>7 (14,9)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>13 (29,5)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>30 (24,4)<sup>2)</sup></b>
Schleimhautentzündung	3 (37,5)	1 (2,1)	0	3 (6,8)	1 (11,1)	8 (6,5)
Fieber	2 (25,0)	2 (4,3)	4 (26,7)	4 (9,1)	0	12 (9,8)
Brustkorbschmerz	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Schüttelfrost	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Tod	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
<b>Erkrankungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>13 (27,7)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>21 (47,7)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>40 (32,5)</b>
Nierenerkrankung	0	13 (27,7)	0	20 (45,5)	0	33 (26,8)
Nephropathie toxisch	2 (25,0)	0	0	0	0	2 (1,6)
Nierenversagen	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hämaturie	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (1,6)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)

UE mit Inzidenz ≥ 10 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie					Gepoolte Target- Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>12 (25,5)</b>	<b>10 (66,7)</b>	<b>19 (43,2)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>45 (36,6)</b>
Bilirubin im Blut anomal	0	1 (1,2)	4 (26,7)	1 (2,3)	0	6 (4,9)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Blutharnstoff erhöht	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Kreatinin im Blut anomal	0	2 (4,3)	9 (60,0)	1 (2,3)	0	12 (9,8)
Kreatinin im Blut erhöht	0	0	1 (6,7)	1 (2,3)	1 (11,1)	3 (2,4)
Kreatinin-Clearance	0	0	7 (46,7)	0	0	7 (5,7)
Prothrombinzeit verlängert	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Leberfunktionstest	0	0	8 (53,3)	0	0	8 (6,5)
Alanin-Aminotransferase anomal	0	0	0	5 (11,4)	0	5 (4,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	0	0	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (1,6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0	0	0	1 (2,3)	1 (11,1)	2 (1,6)
Allgemeinzustand anomal	0	0	3 (20,0)	0	0	3 (2,4)
Neutrophilenzahl anomal	0	2 (4,3)	0	6 (13,6)	0	8 (6,5)
Hämoglobin anomal		2 (4,3)		1 (2,3)		3 (2,4)
Hämoglobin erniedrigt	0	0	0	3 (6,8)	1 (11,1)	4 (3,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>8 (17,0)</b>	<b>3 (20,0)</b>	<b>8 (18,2)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>22 (17,9)</b>
Erkrankung des Nervensystems	0	5 (10,6)	0	1 (2,3)	0	6 (4,9)
Neurotoxizität	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (1,6)
Hirnblutung	1 (12,5)	0	1 (6,7)	0	0	2 (1,6)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Erniedrigter Muskeltonus	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Lethargie	0	2 (4,3)	0	1 (2,3)	1 (11,1)	4 (3,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>6 (13,6)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>18 (14,6)</b>
Lungeninfiltration	1 (12,5)	1 (2,1)	0	1 (2,3)	0	3 (2,4)
Tachypnoe	1 (12,5)	0	0	0	1 (11,1)	2 (1,6)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>2 (1,6)</b>
Lebertoxizität	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Lebererkrankung	0	1 (2,1)	1 (6,7)	0	1 (11,1)	3 (2,4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>7 (15,9)</b>	<b>0</b>	<b>18 (14,6)</b>
Infektion	0	1 (2,1)	2 (13,3)	1 (2,3)	0	4 (3,3)
Neutropenische Sepsis	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)

UE mit Inzidenz $\geq$ 10 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie					Gepoolte Target- Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>2 (4,3)</b>	<b>0</b>	<b>11 (25,0)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>16 (13,0)</b>
Hyperglykämie	1 (12,5)	0	0	0	1 (11,1)	2 (1,6)
Hypernatriämie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Metabolische Azidose	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hyponatriämie	0	0	0	2 (4,5)	1 (11,1)	3 (2,4)
Azidose	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Hypokalzämie	0	0	0	2 (4,5)	2 (22,2)	4 (3,3)
Hyperkaliämie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Hypokaliämie	0	0	0	4 (9,1)	1 (11,1)	5 (4,1)
Hypomagnesaemie	0	0	0	1 (2,3)	1 (11,1)	2 (1,6)
Hypophosphatämie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6 (4,9)</b>
Progression einer bösartigen Neubildung	1 (12,5)	5 (10,6)	0	0	0	6 (4,9)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Appendektomie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>7 (14,9)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>8 (18,2)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>19 (15,4)<sup>3)</sup></b>
Tiefe Venenthrombose	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Hypertonie	0	4 (8,5)	0	3 (6,8)	2 (22,2)	9 (7,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>0</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>5 (11,4)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>14 (11,4)</b>
Hauterkrankung	0	4 (8,5)	0	1 (2,3)	1 (11,1)	6 (4,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>4 (3,3)</b>
Verwirrheitszustand	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)

<sup>1)</sup> Ausgeschlossen wurden folgende krankheitsspezifische UE (PT): Krankheitsprogression, Progression einer bösartigen Neubildung, Nephropathie toxisch, Proteinurie, Nierenerkrankung, Nierenversagen. Andere UE nach PT, die typisch für MTX-Therapie sind (z. B. Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö) wurden nicht ausgeschlossen, sodass die Berechnung der nicht-krankheitsspezifischen UE als nicht ausreichend belastbar angesehen wird.

<sup>2)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 33 Fälle (26,8 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

<sup>3)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 18 Fälle (14,6 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTX: Methotrexat; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

UE nach SOC, die bei  $\geq$  10 % der Personen in der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 68 Personen (55,3 %), „Untersuchung“ bei 45 (36,6 %), „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ bei 40 (32,5 %), „Erkrankungen des

Blutes und des Lymphsystems“ bei 33 (26,8 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 30 (24,4 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 22 (17,9 %), „Gefäßerkrankungen“ bei 19 (15,4 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei jeweils 18 (14,6 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei 16 (13,0 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bei 14 Personen (11,4 %). PT, die bei  $\geq 10$  % der Personen in der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Übelkeit“ bei 38 Personen (30,9 %), „Stomatitis“ bei 37 (30,1 %), „Erbrechen“ bei 36 (29,3 %), „Nierenerkrankung“ bei 33 (26,8 %) und „Diarrhö“ bei 22 Personen (17,9 %).

### Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade $\geq 3$

Tabelle 20: UE der Schweregrade  $\geq 3$  (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz  $\geq 5$  % in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population (Safety-Population)

UE der Schweregrade $\geq 3$ (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz $\geq 5$ % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie <sup>1)</sup>					Gepoolte Target-Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
Gesamt UE Schweregrad $\geq 3$ oder unbekannter Schweregrad	8 (100)	34 (72,3)	9 (60,0)	30 (68,2)	5 (55,6)	86 (69,9)
Gesamt nicht krankheitsspezifische UE Schweregrad $\geq 3$ oder unbekannter Schweregrad <sup>2)</sup>	7 (87,5)	31 (66,0)	9 (60,0)	28 (63,6)	5 (55,6)	80 (65,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>16 (34,0)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>8 (18,2)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>30 (24,4)</b>
Stomatitis	0	11 (23,4)	1 (6,7)	2 (4,5)	0	14 (11,4)
Übelkeit	0	4 (8,5)	3 (20,0)	5 (11,4)	1 (11,1)	13 (10,6)
Erbrechen	0	3 (6,4)	4 (26,7)	5 (11,4)	0	12 (9,8)
Abdominalschmerz	0	0	1 (6,7)	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Schmerzen Unterbauch	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Diarrhö	0	3 (6,4)	0	0	0	3 (2,4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>10 (21,3)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>9 (20,5)</b>	<b>5 (55,6)</b>	<b>30 (24,4)</b>
Anämie	0	0	0	5 (11,4)	0	5 (4,1)
Neutropenie	0	1 (2,1)	0	4 (9,1)	3 (33,3)	8 (6,5)
Febrile Neutropenie	0	1 (2,1)	0	1 (2,3)	2 (22,2)	4 (3,3)
Hämatotoxizität	5 (62,5)	0	0	0	0	5 (4,1)
Thrombozytenstörung	1 (12,5)	0	0	2 (4,5)	0	3 (2,4)
Leukozytenanomalie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Leukopenie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Thrombozytopenie	0	2 (4,3)	1 (6,7)	0	1 (11,1)	4 (3,3)
Knochenmarkinsuffizienz	0	1 (2,1)	1 (6,7)	1 (2,3)	0	3 (2,4)

UE der Schweregrade ≥ 3 (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz ≥ 5 % <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie <sup>1)</sup>					Gepoolte Target-Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>10 (22,7)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>23 (18,7)<sup>3)</sup></b>
Schleimhautentzündung	3 (37,5)	1 (2,1)	0	0	1 (11,1)	5 (4,1)
Fieber	2 (25,0)	1 (2,1)	1 (6,7)	2 (4,5)	0	6 (4,9)
Brustkorbschmerz	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Schüttelfrost	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Tod	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Ödem	0	0	0	2 (4,5)	0	2 (1,6)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>9 (19,1)</b>	<b>0</b>	<b>12 (27,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>24 (19,5)</b>
Nephropathie toxisch	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Nierenerkrankung	0	9 (19,1)	0	11 (25,0)	0	20 (16,2)
Nierenversagen	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>10 (21,3)</b>	<b>6 (40,0)</b>	<b>16 (36,4)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>35 (28,5)</b>
Neutrophilenzahl anomal	0	2 (4,3)	0	5 (11,4)	0	7 (5,7)
Blutharnstoff erhöht	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Prothrombinzeit verlängert	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Bilirubin im Blut anomal	0	1 (2,1)	1 (6,7)	1 (2,3)	0	3 (2,4)
Kreatinin im Blut anomal	0	0	3 (20,0)	1 (2,3)	0	4 (3,3)
Kreatinin im Blut erhöht	0	0	1 (6,7)	0	1 (11,1)	2 (1,6)
Kreatinin-Clearance	0	0	3 (20,0)	0	0	3 (2,4)
Leberfunktionstest	0	0	3 (20,0)	0	0	3 (2,4)
Alanin-Aminotransferase anomal	0	0	0	5 (11,4)	0	5 (4,1)
Aspartat-Aminotransferase anomal	0	0	0	4 (9,1)	0	4 (3,3)
Allgemeinzustand anomal	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Zytomegalie-Virustest	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>7 (14,9)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>6 (13,6)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>18 (14,6)</b>
Hirnblutung	1 (12,5)	0	1 (6,7)	0	0	2 (1,6)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hypotonie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Erkrankung des Nervensystems	0	4 (8,5)	0	1 (2,3)	0	5 (4,1)
Lethargie	0	2 (4,3)	0	1 (2,3)	1 (11,1)	4 (3,3)
Hemiparese	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Verlust der Propriozeption	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Somnolenz	0	0	1 (6,7)	2 (4,5)	0	3 (2,4)

UE der Schweregrade $\geq 3$ (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz $\geq 5\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie <sup>1)</sup>					Gepoolte Target-Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>4 (9,1)</b>	<b>0</b>	<b>15 (12,2)</b>
Lungeninfiltration	1 (12,5)	1 (2,1)	0	1 (2,3)	0	3 (2,4)
Tachypnoe	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Husten	0	0	1 (6,7)	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Dyspnoe	0	1 (2,1)	1 (6,7)	0	0	2 (1,6)
Lungenerkrankung	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Pleuraerguss	0	0	1 (6,7)	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Lungenblutung	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>0</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>4 (3,3)</b>
Lebertoxizität	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Lebererkrankung	0	1 (2,1)	1 (6,7)	0	1 (11,1)	3 (2,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>7 (15,9)</b>	<b>0</b>	<b>16 (13,0)</b>
Neutropenische Sepsis	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Bakterielle Sepsis	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Bronchopulmonale Aspergillose	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Pneumonie	0	1 (2,1)	1 (6,7)	1 (2,3)	0	3 (2,4)
Sepsis	0	2 (4,3)	1 (6,7)	1 (2,3)	0	4 (3,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>0</b>	<b>6 (13,6)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>10 (8,1)</b>
Hyperglykämie	1 (12,5)	0	0	0	1 (11,1)	2 (1,6)
Hypernatriämie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Metabolische Azidose	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hyperkaliämie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Hypokalzämie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Hypokaliämie	0	0	0	2 (4,5)	1 (11,1)	3 (2,4)
Hypophosphatämie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6 (4,9)<sup>4)</sup></b>
Progression einer bösartigen Neubildung	1 (12,5)	5 (10,6)	0	0	0	6 (4,9) <sup>4)</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>7 (15,9)</b>	<b>0</b>	<b>15 (12,2)<sup>5)</sup></b>
Tiefe Venenthrombose	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
Hypertonie	0	3 (6,4)	0	2 (4,5)	0	5 (4,1)
Kreislaufkollaps	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)

UE der Schweregrade $\geq 3$ (oder unbekannter Schweregrad) mit Inzidenz $\geq 5\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie <sup>1)</sup>					Gepoolte Target-Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>0</b>	<b>4 (8,5)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>2 (4,5)</b>	<b>0</b>	<b>7 (5,7)</b>
Hauterkrankung	0	3 (6,4)	0	0	0	3 (2,4)
Hautausschlag	0	0	1 (6,7)	2 (4,5)	0	3 (2,4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hypersensitivität		0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>0</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>3 (2,4)</b>
Appendektomie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Herzkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>2 (4,3)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>4 (3,3)</b>
Herzversagen	0	0	1 (6,7)	1 (2,3)	0	2 (1,8)

<sup>1)</sup> Für die Studien 001 und 003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UE verwendet. Für Studie 002 wurde vor dem 16.07.2003 CTCAE-Version 2 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet. Nach dem 16.07.2003 für Studie 002 und für die Studien 006 und 017 wurde CTCAE-Version 3 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet.

<sup>2)</sup> Ausgeschlossen wurden folgende Krankheitsspezifische UE (PT): Krankheitsprogression, Progression einer bösartigen Neubildung, Nephropathie toxisch, Proteinurie, Nierenerkrankung, Nierenversagen. Andere UE nach PT, die typisch für MTX-Therapie sind (z. B. Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö) wurden nicht ausgeschlossen, sodass die Berechnung der nicht-krankheitsspezifischen UE als nicht ausreichend belastbar angesehen wird.

<sup>3)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 26 Fälle (21,1 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

<sup>4)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 3 Fälle (2,4 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

<sup>5)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 14 Fälle (11,4 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTX: Methotrexat; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für die Zusammenfassung der UE der Schweregrade  $\geq 3$  in Tabelle 20 wurden alle UE berücksichtigt, für die der Schweregrad  $\geq 3$  in der jeweiligen Studie erfasst wurde. Zusätzlich wurden UE als UE der Schweregrade  $\geq 3$  gewertet, für die in den Studien kein Schweregrad dokumentiert worden war. SOC mit Schweregrad  $\geq 3$  bzw. undokumentiertem Schweregrad, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Untersuchungen“ bei 35 Personen (28,5 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei jeweils 30 (24,4 %), „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ bei 24 (19,5 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 23 (18,7 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 18 (14,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 16 (13,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäß-erkrankungen“ bei jeweils 15 (12,2 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei 10 (8,1 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bei 7 Personen (5,7 %). PT der Schweregrade  $\geq 3$  bzw. mit undokumentiertem Schweregrad, die bei  $\geq 5\%$  der Personen der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Nierenerkrankung“ bei 20 Personen (16,2 %), „Stomatitis“ bei 14 (11,4 %), „Übelkeit“ bei 13 (10,6 %), „Erbrechen“ bei 12 (9,8 %), „Neutropenie“ bei 22 (8,6 %) und „Neutrophilenzahl anomal“ bei 7 Personen (5,7 %).

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 21: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einer der Studien 001, 002, 003, 006 und 017;  
Target-Population (Safety-Population)

SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie					Gepoolte Target- Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
Gesamte SUE	6 (75,0)	21 (44,7)	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)
Gesamte nicht krankheitsspezifische SUE <sup>1)</sup>	6 (75,0)	16 (34,0)	8 (53,3)	16 (36,4)	1 (11,1)	47 (38,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>8 (17,0)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11 (8,9)</b>
Stomatitis	0	8 (17,0)	0	0	0	8 (6,5)
Übelkeit	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (1,6)
Erbrechen	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (1,6)
Schmerzen Oberbauch	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>2 (4,3)</b>	<b>0</b>	<b>5 (11,4)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>12 (9,8)</b>
Anämie	0	0	0	1 (2,3)	0	1 (0,8)
Neutropenie	0	0	0	3 (6,8)	0	3 (2,4)
Febrile Neutropenie	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (0,8)
Hämatotoxizität	4 (50,0)	0	0	0	0	4 (3,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>0</b>	<b>5 (4,1)<sup>2)</sup></b>
Schleimhautentzündung	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Tod	1 (12,5)	0	0	1 (2,3)	0	2 (1,6)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<b>0</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>0</b>	<b>8 (6,5)</b>
Nierenerkrankung	0	5 (10,6)	0	3 (6,8)	0	8 (6,5)
<b>Untersuchungen</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,4)</b>	<b>3 (20,0)</b>	<b>9 (20,5)</b>	<b>0</b>	<b>15 (12,2)</b>
Neutrophilenzahl anomal	0	2 (4,3)	0	5 (11,4)	0	7 (5,7)
Kreatinin im Blut	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Kreatinin-Clearance	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Leberfunktionstest	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (1,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>3 (6,4)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>7 (5,7)</b>
Erkrankung des Nervensystems	0	3 (6,4)	0	1 (2,3)	0	4 (3,3)
Hirnblutung	1 (12,5)	0	1 (6,7)	0	0	2 (1,6)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Hemiparese	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,4)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>6 (4,9)</b>
Akute respiratorische Insuffizienz	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)



SUE mit Inzidenz $\geq$ 5 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie					Gepoolte Target- Population (N = 123) n (%)
	001 (N = 8) n (%)	002 (N = 47) n (%)	003 (N = 15) n (%)	006 (N = 44) n (%)	017 (N = 9) n (%)	
Lungenblutung	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Lebertoxizität	1 (12,5)	1 (2,1)	0	0	0	2 (1,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>3 (6,4)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>7 (5,7)</b>
Sepsis	0	2 (4,3)	1 (6,7)	0	0	3 (2,4)
Neutropenische Sepsis	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
Bakterielle Sepsis	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Bronchopulmonale Aspergillose	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
Pneumonie	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Metabolische Azidose	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>4 (8,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5 (4,1)<sup>3)</sup></b>
Progression einer bösartigen Neubildung	1 (12,5)	4 (8,5)	0	0	0	5 (4,1) <sup>3)</sup>
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Appendektomie	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (0,8)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>2 (4,3)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>0</b>	<b>4 (3,3)<sup>3)</sup></b>
Kreislaufkollaps	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,6)</b>
Herzinsuffizienz	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,8)

<sup>1)</sup> Ausgeschlossen wurden folgende Krankheitsspezifische UE (PT): Krankheitsprogression, Progression einer bösartigen Neubildung, Nephropathie toxisch, Proteinurie, Nierenerkrankung, Nierenversagen. Andere UE nach PT, die typisch für MTX-Therapie sind (z. B. Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö) wurden nicht ausgeschlossen, sodass die Berechnung der nicht-krankheitsspezifischen UE als nicht ausreichend belastbar angesehen wird.

<sup>2)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 7 Fälle (5,7 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

<sup>3)</sup> In der statistischen Nachberechnung des pU wurden 3 Fälle (2,4 %) angegeben. Diese Zahl stimmt mit der Summe der Fälle der Einzelstudien nicht überein.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTX: Methotrexat; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

SOC mit SUE bei  $\geq$  5 % der Personen in der gepoolten Target-Population waren „Untersuchungen“ bei 15 Personen (12,2 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 12 (9,8 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 11 (8,9 %), „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ bei 8 (6,5 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei jeweils 7 Personen (5,7 %). PT mit SUE bei  $\geq$  5 % der Personen in der gepoolten Target-Population waren „Stomatitis“ und „Nierenerkrankung“ bei jeweils 8 (6,5 %) und „Neutrophilenzahl anomal“ bei 7 Personen (5,7 %).

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse; Target-Population

UE von besonderem Interesse <i>Hypersensitivitätsreaktion</i> <i>Preferred Term</i>	Studie				
	001 (N = 8) <i>n (%)</i>	002 (N = 47) <i>n (%)</i>	003 (N = 15) <i>n (%)</i>	006 (N = 44) <i>n (%)</i>	017 (N = 9) <i>n (%)</i>
<b>Gesamt</b>		<b>5 (10,6)</b>		<b>3 (6,8)</b>	
<b>Hypersensitivitätsreaktion Typ I</b>		<b>3 (6,4)</b>		<b>3 (6,8)</b>	
Wärmegefühl		2 (4,3)		1 (2,3)	
Rötung		2 (4,3)		3 (6,8)	
Dyspnoe		1 (2,1)		-	
Kopfschmerz		-		1 (2,3)	
Parästhesie		-		1 (2,3)	
Parästhesie oral		-		1 (2,3)	
Ausschlag		-		1 (2,3)	
<b>Hypersensitivitätsreaktion Typ II</b>		-		-	
<b>Hypersensitivitätsreaktion Typ III</b>		<b>2 (4,3)</b>		-	
Dermatologische Untersuchung anomal		1 (2,1)		-	
Interstitielle Lungenerkrankung		1 (2,1)		-	
	nicht berichtet		nicht berichtet		nicht berichtet

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für die Target-Population wurden UE von besonderem Interesse für die Studien 002 und 006 berichtet. Als Hypersensitivitätsreaktion Typ I wurden in den beiden Studien bei 5 Personen (5,5 %) „Rötungen“ berichtet und bei 3 (3,3 %) „Wärmegefühl“. Andere Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I oder Typ III traten jeweils nur bei einer Person auf. In Studie 002 wurde ein Ereignis einer Hypersensitivitätsreaktion Typ III mit Schweregrad  $\geq 3$  bewertet („Dermatologische Untersuchung anomal“) und in Studie 006 wurde ein Ereignis einer Hypersensitivitätsreaktion Typ I mit Schweregrad  $\geq 3$  bewertet („Rötung“). Kein UE von besonderem Interesse in der Target-Population der Studien 002 und 006 wurde als SUE eingestuft.

In den Studienberichten zu 001, 003 und 017 finden sich auch Angaben zu UE von besonderem Interesse, diese wurden jedoch für die Target-Population nicht vorgelegt. In der Gesamtpopulation der Studie 001 trat bei einer Person eine mögliche akute Infusionsreaktion auf („Pyrexie“). Bei einer weiteren Person wurde eine Hypersensitivitätsreaktion Typ I beobachtet („Urtikaria und Erythem“) und bei 3 Personen traten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III auf („Gelenkblutung“, „Allergische Dermatitis“, „Pruritus“). Alle Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend beurteilt. 2 Ereignisse („Allergische Dermatitis“, „Pruritus“) wurden mit Schweregrad 3 bewertet. Alle weiteren Ereignisse waren mit Schweregrad  $< 3$  dokumentiert oder es lag keine Dokumentation des Schweregrads vor. In der Gesamtpopulation der Studie 002 traten bei 8 Personen Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I („Dyspnoe“, „Wärmegefühl“, „Hautbrennen“, „Rötung“, „Parästhesie“, „Kribbeln“, „Hyperhidrosis“, „Pruritus“, „Kopfschmerzen“) auf und bei 5 Personen Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III („Ausschlag“, „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Dermatologische Untersuchung anomal“, „Follikulärer Ausschlag“, „Makulopapulöser Ausschlag“). Nur für wenige Ereignisse wurde der Schweregrad dokumentiert; 1 Ereignis war mit Schweregrad 3 dokumentiert („Dermatologische Untersuchung anomal“). In der Gesamtpopulation der Studie 003 wurde bei 2 Personen eine akute Infusionsreaktion dokumentiert

(„Schüttelfrost und Hautausschlag“, „Hypoästhesie“), bei 2 Personen eine akute Infusionsreaktion oder Hypersensitivitätsreaktion Typ I („Hypersensitivität“, „Ausschlag“, „Pyrexie“) und bei einer Person eine Hypersensitivitätsreaktion Typ I („Hypersensitivität“), die als Schweregrad 4 und SUE bewertet wurde. Alle weiteren Ereignisse waren mit Schweregrad < 3 dokumentiert oder es lag keine Dokumentation des Schweregrads vor. In der Gesamtpopulation der Studie 006 traten bei 6 Personen Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I („Ausschlag“, „Rötung“, „Rachenreizung“, „Engegefühl im Rachen“, „Übelkeit“, „Hypotonie“, „Orale Parästhesie“, „Hitzegefühl“ und „Kopfschmerz“) auf und bei 1 Person Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III („Juckreiz“). Bis auf ein Ereignis von Rötung, das mit einem Schweregrad von  $\geq 3$  bewertet wurde, waren alle Ereignisse mit Schweregrad < 3 dokumentiert oder es lag keine Dokumentation des Schweregrads vor. In der Gesamtpopulation der Studie 017 trat bei 1 Person eine akute Infusionsreaktion oder Hypersensitivitätsreaktion Typ I („Rötung“, „Hypoästhesie“, „Parästhesie“, „Brennen“) der Grade 1 bis 2 auf.

In der gepoolten Gesamtpopulation der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 wurden somit bei 31 (6,4 %) von 484 Personen in der Safety-Population mit Nachweis eines Follow-up UE von besonderem Interesse berichtet, davon bei 5 (11,4 %) der Personen in der Studie 001 und bei jeweils 13 (6,1 %), 5 (7,6 %), 7 (4,7 %) und 1 (9,1 %) in den Studien 002, 003, 006 und 017.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glucarpidase

Glucarpidase ist seit 1993 unter Compassionate Use in den USA und Europa verfügbar. Im Jahr 2012 wurde Glucarpidase für die Therapie toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Personen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat aufgrund von Nierenfunktionsstörungen von der FDA zugelassen. Im Jahr 2005 war bereits ein Zulassungsantrag für Glucarpidase in der EU eingereicht worden, der jedoch 2007 zurückgezogen wurde. Ein erneuter Zulassungsantrag wurde im Jahr 2020 bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht. Glucarpidase erhielt am 11.01.2022 eine Zulassung im Rahmen von „exceptional circumstances“. Entsprechend der Fachinformation wird Glucarpidase 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 [4]. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 U/kg.

Die Studienpopulationen der Zulassungsstudien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 (Studien 001, 002, 003, 006, 017) weichen zum Teil von der Zulassungspopulation laut Fachinformation ab. Entsprechend der Protokolle der Zulassungsstudien von Glucarpidase war in allen Studien eine Glucarpidase-Dosierung von 50 U/kg vorgeschrieben, die tatsächlichen Dosierungen lagen jedoch teilweise deutlich über bzw. sehr viel häufiger unter diesem Wert (min–max: 10–100 U/kg). Von 419 Personen der Safety-Population, für die Dosierungsangaben in den Zulassungsstudien vorhanden waren, erhielten 287 (69 %) Glucarpidase-Dosierungen  $\geq 40$  bis  $< 60$  U/kg und 30 % Dosen  $< 40$  U/kg. 1 % erhielt Dosen  $\geq 60$  U/kg [2]. Grund für die vor allem häufig niedrigeren Dosen waren Dosiskappungen von 2.000 Einheiten pro Dosis aufgrund von Verfügbarkeit und logistischen Problemen in den großen Zulassungsstudien 002 und 006 [2]. Dies resultierte darin, dass viele Personen mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg mit niedrigeren Dosierungen als den in der Fachinformation empfohlenen 50 U/kg behandelt wurden. Zudem konnten in den Studien 001, 002, 003 und 006 unter bestimmten Voraussetzungen weitere Dosen Glucarpidase verabreicht werden (Tabelle 8). Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien sahen des Weiteren in Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet laut Fachinformation das Vorliegen einer verzögerten Ausscheidung von Methotrexat vor. Tatsächlich zeigte sich jedoch anhand der Baseline-Werte, dass viele Personen in den Zulassungsstudien Glucarpidase erhielten, für die keine verzögerte MTX-Elimination im Rahmen der Definition der Einschlusskriterien dokumentiert war (in Studie 001 wurde für 68,2 % der eingeschlossenen Personen eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert, in Studie 002 für 51,4 %, in Studie 003 für 58,5 % und in Studie 006 für 59,7 %).

Da im Hinblick auf Dosierung und verzögerte MTX-Elimination zum Teil erhebliche Abweichungen der Populationen der Zulassungsstudien von den Empfehlungen der Fachinformation bestehen, präsentierte der pU in Modul 4 des Nutzendossiers eine Target-Population als Subpopulation aus den Zulassungsstudien. Die Target-Population umfasst diejenigen Personen der Gesamtpopulation der Zulassungsstudien, die entsprechend der Fachinformation eine Einzeldosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) erhalten hatten und für die eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert war. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten der Target-Population herangezogen, da der Einschätzung des pU gefolgt wird, dass diese die Zulassungspopulation exakter abbildet als die Gesamtpopulation aus den Zulassungsstudien. Gleichwohl ist die Definition der Target-Population nicht vollständig nachvollziehbar, da den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen ist, wie die verzögerte MTX-Elimination für die Target-Population definiert war.

## 4.2 Design und Methodik der berücksichtigten Studien

Bei den Zulassungsstudien 001, 002, 003 und 006 handelt es sich um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate-Use-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase untersucht wurde (Tabellen 3 bis 6). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde in diesen Studien als Anteil der Personen definiert, die eine klinisch relevante Reduktion (CIR) in der MTX-Plasmakonzentration erreichten. Die Zulassungsstudie 017 ist eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Studie, in der das PK-Profil von Leucovorin bei Personen untersucht wurde, die mit Glucarpidase behandelt wurden (Tabelle 7). In dieser Studie wurden keine Wirksamkeitsparameter erfasst, jedoch wurde die Sicherheit der Glucarpidase-Therapie erhoben. Für Studie 017 wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Studienarm A betrachtet, in welchem Personen eingeschlossen waren, die eine verzögerte MTX-Elimination aufwiesen und infolgedessen Glucarpidase erhielten. Die Studien wurden zwischen 1992 und 2009 durchgeführt. Da es sich bei den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Alle Personen, die eine HD-MTX-Therapie erhielten, konnten grundsätzlich in die Studien eingeschlossen werden. Lediglich in Studie 001 wurde das Einschlussalter auf  $\geq 18$  Jahre und in Studie 017 das Gewicht auf  $\geq 23$  kg begrenzt. Entsprechend der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien konnten Personen Glucarpidase erhalten, bei denen eine verzögerte MTX-Elimination vorlag. Die Definition der verzögerten MTX-Elimination unterschied sich zwischen den Studien geringfügig und lag bei  $> 50 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 24$  Stunden,  $> 10 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 36$  Stunden,  $> 5$  bis  $10 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 42$  Stunden und  $> 3$  bis  $5 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 48$  Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion oder eine MTX-Plasmakonzentration  $> 2$  Standardabweichungen oberhalb der mittleren MTX-Ausscheidungskurve mindestens 12 Stunden nach MTX-Verabreichung. Zum Teil waren auch niedrigere MTX-Konzentrationen als Einschlusskriterium erlaubt, sofern gleichzeitig eine Niereninsuffizienz, definiert durch Serumkreatinin  $> 2$ -fach oberhalb der Baseline oder  $> 1,5$ -fach des ULN (Upper Limit of Normal) oder eine berechnete Kreatinin-Clearance von  $< 60$  ml/Minute oder Oligurie, vorlag. Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet, oberhalb derer ein hohes Risiko für die Entstehung von MTX-Toxizitäten bestehen. Diese liegen demnach bei etwa  $5$  bis  $10 \mu\text{mol/l}$  nach 24 Stunden,  $\geq 1 \mu\text{mol/l}$  nach 48 Stunden und  $\geq 0,1 \mu\text{mol/l}$  nach 72 Stunden nach dem Ende der MTX-Infusion [24]. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Schwellenwerte auf den Zeitraum nach Ende der MTX-Infusion beziehen und nicht auf den Beginn der Infusion, wie es in den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien der Fall ist. Da MTX-Infusionen über Zeiträume von  $\leq 6$  bis zu 42 Stunden verabreicht werden können, sind diese Werte nicht vergleichbar. In einer internationalen Konsensus-Leitlinie zur Anwendung von Glucarpidase bei Personen mit HD-MTX-induziertem akuten Nierenversagen und verzögerter MTX-Elimination aus dem Jahr 2018 wurden Schwellenwerte definiert, die denen der Zulassungsstudien von Glucarpidase weitgehend entsprechen:  $> 30 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 36$  Stunden,  $> 10 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 42$  Stunden,  $> 5 \mu\text{mol/l}$  nach  $\geq 48$  Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion [22].

Zusätzlich zu Glucarpidase erhielten die eingeschlossenen Personen die bei HD-MTX-Therapie üblicherweise eingesetzte Begleittherapie in Form von Hydratation und Alkalisierung sowie meist auch Leucovorin-Rescue, die ab bestimmten Dosierungen von MTX (ab etwa  $100 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) standardmäßig folgt [9].

Aus der Gesamtpopulation der Zulassungsstudien liegen für die Bewertung der Sicherheit (Safety-Population) Daten von 487 Personen (in Studie 017 nur Arm A einberechnet) und für die Bewertung der Wirksamkeit (Zentrale MTX-HPLC-Population) Daten von 169 Personen vor.

Die Studien 002 und 006 sind die größten Studien mit insgesamt 363 Personen in der Safety-Population und 111 Personen in der zentralen MTX-HPLC-Population. Die für die Nutzenbewertung relevante Target-Population umfasst, bezogen auf die Safety-Population, 124 Personen und bezogen auf die zentrale MTX-HPLC-Population 55 Personen und entspricht damit etwa 25 % der Safety-Population und 33 % der zentralen MTX-HPLC-Population der Gesamtpopulation der Zulassungsstudien.

Im Durchschnitt waren die eingeschlossenen Personen in der Target-Population bezogen auf die Safety-Population 25 Jahre und bezogen auf die zentrale MTX-HPLC-Population knapp 30 Jahre alt. In der Safety-Population waren knapp 60 % und in der zentralen MTX-HPLC-Population 50 % der eingeschlossenen Personen jünger als 18 Jahre. Die Grunderkrankung für die Indikation der HD-MTX-Behandlung waren am häufigsten die Tumorentitäten Osteosarkom und ALL. Personen, die eine Dosis Glucarpidase < 48 U/kg erhielten, wurden aus der Target-Population ausgeschlossen. Wie oben beschrieben, waren dies vor allem Personen mit einem Körpergewicht > 40 kg, da für diese zum Teil Glucarpidase nicht in ausreichender Menge vorlag. Aus diesem Grund lag das Durchschnittsalter in der Gesamtpopulation der Studien etwas höher als in der Target-Population und in der Target-Population waren proportional mehr Kinder und Jugendliche eingeschlossen, als in der Gesamtpopulation.

### **4.3 Mortalität**

Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. Die Beobachtungszeit für die Sicherheitsanalyse war definiert als Zeitraum zwischen der Glucarpidase-Dosis bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe.

Es verstarben 11 von 124 Personen (8,9 %) in der Target-Population innerhalb der ersten 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe. Todesfälle, die bei  $\geq 1$  Person in der Target-Population auftraten, waren die Preferred Terms „Tod“ und „Krankheitsprogression“ bei jeweils 4 und „Progression einer bösartigen Neubildung“ bei 3 Personen. Der Anteil an Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe in der gepoolten Gesamtpopulation der Studien ist vergleichbar mit dem der Target-Population.

### **4.4 Morbidität**

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „CIR der MTX-Konzentration“ (in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt) galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  gemessen mittels HPLC erreicht wurde und alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben ebenfalls  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  waren. Die Bestimmung der CIR für den primären Endpunkt beschränkte sich auf die Auswertung der MTX-Konzentration mittels HPLC in einem Zentrallabor, da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays bis zu 48 Stunden nach Verabreichung von Glucarpidase zu einer Interferenz zwischen MTX und dem Metabolit DAMPA und damit zu einer Überschätzung der MTX-Konzentration kommt [4]. Da für viele Personen keine Daten mittels HPLC erfasst bzw. dokumentiert worden waren, stehen aus der Target-Population für die Wirksamkeitsanalyse deutlich weniger Personen zur Verfügung als für die Sicherheitsanalyse. In der Target-Population mit mindestens einer Bestimmung der MTX-Konzentration Post-Glucarpidase mittels HPLC erreichten 33 von 55 Personen (60 %) eine CIR. Im Median wurde die CIR nach einer Viertelstunde erreicht, im Mittel nach knapp 32 Stunden. Der Anteil der Personen in der Gesamtpopulation der Studien, die eine CIR erreichten, ist vergleichbar mit dem der Target-Population.

Ein Großteil der Personen (ca. 90 %) erhielt neben Glucarpidase auch Leucovorin-Rescue. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass unter Therapie mit Glucarpidase in Verbindung mit Leucovorin eine CIR erreicht werden kann. Der Effekt der beiden Arzneimittel kann dabei nicht getrennt beziffert werden. Aufgrund fehlender Kontrollen ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert.

## 4.5 Sicherheit

Die Beobachtungszeit für UE und SUE in den Studien 001, 002, 003 und 006 war definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach Glucarpidase-Gabe. In Studie 017 wurden UE bei Personen in Studienarm A (Personen mit verzögerter MTX-Elimination) bis 7 Tage und SUE bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe erfasst.

In der Target-Population (Safety-Population) traten bei 107 von 123 Personen (87,0 %) mit Nachweis eines Follow-up UE, bei 75 Personen (61,0 %) UE der Schweregrade  $\geq 3$  und bei 53 Personen (43,1 %) SUE auf. Die Häufigkeiten in der Gesamtpopulation der Studien sind mit denen der Target-Population vergleichbar. PT, die bei  $\geq 10$  % der Personen in der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Übelkeit“, „Stomatitis“, „Erbrechen“, „Nierenerkrankung“ und „Diarrhö“. PT der Schweregrade  $\geq 3$  bzw. mit undokumentiertem Schweregrad, die bei  $\geq 5$  % der Personen der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Nierenerkrankung“, „Stomatitis“, „Übelkeit“, „Erbrechen“, „Neutropenie“ und „Anomale Neutrophilenzahl“. PT, die als SUE gewertet wurden und die bei  $\geq 5$  % der Personen in der gepoolten Target-Population auftraten, waren „Stomatitis“, „Nierenerkrankung“ und „Anomale Neutrophilenzahl“. Für die Target-Population wurden UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen Typ I und III und akute Infusionsreaktion) lediglich für die Studien 002 und 006 berichtet. Als Hypersensitivitätsreaktion Typ I wurden in beiden Studien bei 5 Personen (5,5 %) „Rötung“ berichtet und bei 3 (3,3 %) „Wärmegefühl“. Jeweils bei einer Person traten „Dyspnoe“, „Kopfschmerz“, „Parästhesie“, „Orale Parästhesie“ und „Ausschlag“ auf. Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III wurden bei 2 Personen berichtet, jeweils einmal „Dermatologische Untersuchung anomal“ und „Interstitielle Lungenerkrankung“. In der gepoolten Gesamtpopulation der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 wurden bei 31 von 484 Personen (6,4 %) mögliche UE von besonderem Interesse berichtet (Hypersensitivitätsreaktionen Typ I und III und akute Infusionsreaktion).

Die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit ist schwierig, da es sich um einarmige Studien handelt und die glucarpidasebedingte Toxizität möglicherweise durch die lebensbedrohliche HD-MTX-Toxizität und die onkologischen Grunderkrankungen verdeckt wird. Die meisten der dokumentierten UE, UE der Grade  $\geq 3$  und SUE bilden häufige Folgeerscheinungen der HD-MTX-Behandlung oder Grunderkrankungen ab. Darüber hinaus ist die Dokumentation der UE und SUE in den Studien 001, 002, 003 und 006 nicht uneingeschränkt nachvollziehbar, da Sicherheitsaspekte teilweise an unterschiedlichen Stellen, zu nicht prädefinierten Zeitpunkten, teilweise nicht vollständig (z. B. Schweregrad oder Beginn des UE) bzw. zum Teil post hoc erfasst wurden. Im Rahmen der Zulassung unter „exceptional circumstances“ ist der pU dazu angehalten, eine prospektive, beobachtende, multizentrische, offene Phase-IV-Studie auf Grundlage eines Glucarpidase-Patientenregisters durchzuführen, um Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Glucarpidase bei Personen mit eingeschränkter MTX-Elimination zu erhalten. Die Personen sollen nach Glucarpidase-Behandlung bis zu 6 Monate lang nachbeobachtet werden.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.



## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Glucarpidase ist zugelassen 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 [4]. Die Nutzenbewertung von Glucarpidase basiert auf den zulassungsbezüglichen Studien PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 und PR001-CLN-017 (Studien 001, 002, 003, 006, 017). Es handelt sich bei den Studien 001, 002, 003 und 006 um prospektive, offene, nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige Compassionate-Use-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase untersucht wurde und bei Studie 017 um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische, zweiarmige Studie, in der das PK-Profil von Leucovorin bei Personen untersucht wurde, die mit Glucarpidase behandelt wurden. Da es sich bei den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung als patientenrelevant berücksichtigten Endpunkte werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.4 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 001, 002, 003, 006 und 017; Target-Population<sup>1)</sup> (Safety-Population<sup>2)</sup>)*

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Studie					Gepoolte Target-Population (N = 124)
	001 (N = 8)	002 (N = 47)	003 (N = 16)	006 (N = 44)	017 (N = 9)	
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)
UE Schweregrad ≥ 3, n (%) <sup>3)4)</sup>	7 (87,5)	30 (63,8)	7 (46,7)	26 (59,1)	5 (55,6)	75 (61,0)
SUE, n (%) <sup>4)</sup>	6 (75,0)	21 (44,7)	8 (53,3)	17 (38,6)	1 (11,1)	53 (43,1)

<sup>1)</sup> Personen aus den Studien 001, 002, 003, 006 und 017, die entsprechend der Empfehlungen der Fachinformation behandelt wurden (d. h. eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 U/kg (Spanne: 48–52) und dokumentierte, verzögerte MTX-Elimination).

<sup>2)</sup> Personen, für die eine Glucarpidase-Dosierung oder der Zeitpunkt der Glucarpidase-Gabe dokumentiert ist oder die nachweislich eine Nachbeobachtung nach Verabreichung von Glucarpidase hatten.

<sup>3)</sup> Für die Studien 001 und 003 wurde der WHO-Toxizitätsgrad zur Schweregradeinstufung der UE verwendet. Für Studie 002 wurde vor dem 16.07.2003 CTCAE-Version 2 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet. Nach dem 16.07.2003 für Studie 002 und für die Studien 006 und 017 wurde CTCAE-Version 3 für die Schweregradeinstufung der UE verwendet.

<sup>4)</sup> In der Studie 003 stehen in der Safety-Population der Target-Population Ergebnisse für 15 von 16 Personen zur Verfügung, da für eine Person, die Glucarpidase erhalten hatte, kein Nachweis eines Follow-up vorlag. Folglich stehen für die gepoolten Analysen zur Sicherheit Daten von 123 statt 124 Personen zur Verfügung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTX: Methotrexat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **BTG International.** Statistische Nachberechnungen zur Studie PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006, PR001-CLN-017 und zur gepoolten Analyse [unveröffentlicht]. 2022.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report: Voraxaze EMEA/H/C/005467 [unveröffentlicht]. 31.05.2021.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Voraxaze (International non-proprietary name glucarpidase): European public assessment report EMEA/H/C/005467/0000 [online]. 11.11.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 23.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. **European Medicines Agency (EMA).** Voraxaze : Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information); [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 23.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_de.pdf).
5. **German Multicenter Study for the Treatment of Adult ALL (GMALL).** Study of recombinant Carboxypeptidase G2 (CPG2) for the management of patients with delayed Methotrexate (MTX) clearance or intrathecal MTX overdose (PR001-CLN-001); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2000.
6. **German Society of Pediatric Oncology/Hematology (GPOH).** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-003); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 1997.
7. **National Cancer Institute (NCI).** Special exception protocol for the use of Carboxypeptidase-G2 for MTX toxicity (PR001-CLN-006); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2004.
8. **Pediatric Branch National Cancer Institute (PBNCI).** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-002); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 1992.
9. **Pfizer.** Leucovorin 10 mg/ml; Lösung zur Injektion/Infusion [online]. 05.2021. Berlin. [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. **Protherics.** Common technical document - 2.7.4 summary of clinical safety [unveröffentlicht].
11. **Protherics.** An open-label study to assess the pharmacokinetics of leucovorin in patients receiving high dose methothrexate, with or without voraxaze treatment (PR001-CLN-017); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
12. **Protherics.** An open-label study to assess the pharmacokinetics of leucovorin in patients receiving high dose methotrexate, with or without voraxaze treatment (PR001-CLN-017); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2008.
13. **Protherics.** An open-label study to assess the pharmacokinetics of leucovorin in patients receiving high dose methotrexate, with or without voraxaze treatment (PR001-CLN-017); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

14. **Protherics.** Special exception protocol for the use of Carboxypeptidase-G2 for mtx toxicity (PR001-CLN-006); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
15. **Protherics.** Special exception protocol for the use of Carboxypeptidase-G2 for mtx toxicity (PR001-CLN-006); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2011.
16. **Protherics.** Study of recombinant Carboxypeptidase G2 (CPG2) for the management of patients with delayed methotrexate (mtx) clearance or intrathecal mtx overdosage (PR001-CLN-001); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
17. **Protherics.** Study of recombinant Carboxypeptidase G2 (CPG2) for the management of patients with delayed methotrexate (MTX) clearance or intrathecal mtx overdosage (PR001-CLN-001); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.
18. **Protherics.** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-002); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
19. **Protherics.** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-002:); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2011.
20. **Protherics.** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-003); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
21. **Protherics.** A trial of Carboxypeptidase-G2 (CPG2) for the management of patients with methotrexate toxicity and renal dysfunction (PR001-CLN-003); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.
22. **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.
23. **Sajith M, Pawar A, Bafna V, Bartakke S, Subramanian K, Vaidya N.** Serum methotrexate level and side effects of high dose methotrexate infusion in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Indian J Hematol Blood Transfus* 2020;36(1):51-58.
24. **Widemann BC, Adamson PC.** Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.
25. **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.