

NUB Antrag 2021 / 2022

Glucarpidase

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Glucarpidase

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Voraxaze®
Carboxypeptidase G2

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

nein

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkungsmechanismus:

Die Glucarpidase (Carboxypeptidase G2, ATC V03AF09) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Enzyme, welcher Methotrexat (MTX) spaltet und so inaktiviert. Es wird zur Behandlung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit einer verzögerten Methotrexat-Clearance aufgrund einer beeinträchtigten Nierenfunktion eingesetzt.

Glucarpidase ist eine Carboxypeptidase, die biotechnologisch aus genetisch veränderten *Escherichia coli* gewonnen wird.

Glucarpidase inaktiviert Methotrexat. Es spaltet den Glutamatanteil von Methotrexat ab und überführt den Wirkstoff in die inaktiven Metaboliten DAMPA (2,4-Diamino-N10-methylpteroinsäure) und Glutamat. Diese werden hauptsächlich über die Leber ausgeschieden.

Bei den meisten Patienten, die mit Hochdosis-MTX behandelt werden, sinken die MTX-Konzentrationen nach Ende der Infusion rasch ab, jedoch kann bei einem Teil der Patienten die MTX-Ausscheidung verzögert sein. Verschiedene prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Senkung des MTX-Spiegels werden routinemäßig eingesetzt, u.a. ein Leukovorin-Rescue. Die Gabe von Glucarpidase stellt die ultima ratio nach Ausschöpfung aller anderen Maßnahmen dar. Eine verzögerte MTX-Elimination ist häufig, aber nicht immer von einer sich verschlechternden Nierenfunktion begleitet, die sich im Anstieg der Serumkreatininwerte zeigt. Als Folge der verzögerten MTX-Ausscheidung sind v.a. das Knochenmark, die gastrointestinalen Schleimhäute und andere Gewebe toxischen Mengen von MTX verlängert ausgesetzt. Dies kann eine schwere bis lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen (z.B. Leukopenie/Neutropenie, Mucositis, Hepatitis). Die häufigsten Gründe für Todesfälle, die auf toxischen Konzentrationen von MTX beruhen sind die Sepsis oder andere schwere Infektionen.

Evidenzlage:

Glucarpidase ist in der Lage, die toxischen Konzentrationen von MTX nach Hochdosis-MTX Gabe wirksam zu senken. Es wirkt so organerhaltend und lebensrettend.

NUB-Musteranträge Glucarpidase

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](http://www.dgho.de)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-53 Glucarpidase Stand 2021-09-15 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Glucarpidase

Siehe Fachinformation Voraxaze in den USA

Green J.M. Glucarpidase to combat toxic levels of methotrexate in patients. Ther Clin Risk Manag, 2012, 8, 403-13 Pubmed

Schwartz S. et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Oncologist, 2007, 12(11),1299-308 Pubmed

Tuffaha H.W., Al Omar S. Glucarpidase for the treatment of life-threatening methotrexate overdose. Drugs Today (Barc), 2012, 48(11), 705-11 Pubmed

Widemann B.C. et al. Efficacy of Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy. Pharmacotherapy, 2013 Pubmed

Poblozki A von, et al. Carboxypeptidase-G2-Rescue bei Methotrexat-induziertem Nierenversagen; Med Klin 2000;95:457-60 (Nr.8)

Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, O'Brien M, Eby M, Cole DE, Murphy RF, Fox E, Ivy P, Adamson PC: Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. J Clin Oncol 2010, 28: 3979 [PMID: 20679598]

Schüz J, Weihkopf T, Kaatsch P: Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the offspring. European journal of pediatrics 2007, 166: 433 [PMID: 17345098]

Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, Jayaprakash N, Ivy P, Castle V, Muraszko K, Moertel CL, Trueworthy R, Hermann RC, Moussa A, Hinton S, Reaman G, Poplack D, Adamson PC: Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. J Natl Cancer Inst 2004, 96: 1557 [PMID: 15494606]

Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, Adamson PC: Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol 1997, 15: 2125 [PMID: 9164227]

DeAngelis LM, Tong WP, Lin S, Fleisher M, Bertino JR: Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. J Clin Oncol 1996, 14: 2145 [PMID: 8683248]

Early Warning Signs of High Dose Methotrexate (HDMTX) Induced Acute Kidney Injury (AKI) - Recommendations from the Consensus Guidelines for the Use of Glucarpidase in Patients with HDMTX-Induced AKI and Delayed MTX Clearance; Consensus guidelines established by an expert panel Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Oncologist. 2018; 23:52-61.

Dosis:

Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht. Der Hersteller empfiehlt eine Dosierung von 50IE/kg. Diese muss meist nur einmal gegeben werden. Ggf. muss Glucarpidase jedoch wiederholt appliziert werden, bis der MTX-Spiegel in einen nichttoxischen Bereich gefallen ist.

Bei Kindern ab 1 Monat wird eine einzelne Dosis von 50IE/kg empfohlen.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Ankreuzen: Es ist kein Prozedurenkode verfügbar.

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Zur Behandlung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen (>1 µmol pro Liter) bei Patienten mit einer verzögerten Methotrexat-Clearance aufgrund einer beeinträchtigten Nierenfunktion.

Die Fachinformation (SPC) in den USA (siehe Anlage) kann unter folgender Webadresse eingesehen werden:

NUB-Musteranträge Glucarpidase

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-53 Glucarpidase Stand 2021-09-15 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Glucarpidase

<https://www.drugs.com/pro/voraxaze.html#:~:text=%20USE%20IN%20SPECIFIC%20POPULATIONS%20%20%20Pregnancy.,have%20been%20established%20in%20pediatric%20patients.%20More%20>

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Glucarpidase stellt die ultima ratio zum Senken eines nephrotoxischen MTX-Spiegels dar, nachdem alle anderen prophylaktischen Maßnahmen versagt haben. Insofern ergänzt es als Notfallmedikament bestehende Behandlungsalgorithmen.

Laut Leitlinie vieler Zentren wird es erst eingesetzt, wenn der MTX-Spiegel 36 Stunden nach Gabe trotz intensivierten Leukovorin-Rescues noch über einem definierten Wert, oft $>75 \mu\text{Mol/l}$, liegt.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Glucarpidase wurde 2012 in den USA zugelassen, eine Zulassung für Europa besteht nicht. Allerdings hat der Hersteller bei der EMA bereits im August 2020 einen Zulassungsantrag eingereicht. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hatte das Produkt für seine Sitzung am 7.-9. September 2021 auf der Tagesordnung. Eine Zulassung für 2022 ist also möglich.

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hat Glucarpidase unverändert den Status 2 (Position 266 der NUB-Liste 2021), wurde von 234 Zentren angefragt.

Dieser NUB-Status ist für die DGHO nicht nachvollziehbar, da das Medikament die letzte Option darstellt, einen toxischen MTX-Spiegel nach Versagen aller anderen Maßnahmen noch zu senken und so irreversible Schäden, z.B. am Knochenmark, zu verhindern. Die Folsäure-Dosis für ein Rescue ist proportional abhängig von der MTX-Serumkonzentration und ab einer MTX Konzentration von $>100 \mu\text{M}$ ineffektiv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1087180>), sodass eine solche, persistierende, MTX-Konzentration nach 42-48h u.a. zu irreversiblen Schäden führt und unbedingt vermieden werden muss.

Wahrscheinlich wurde der Status 2 rein formal vergeben, da das Medikament in Europa bisher keine Zulassung besitzt. Trotzdem ist es der Behandlungs-Standard und wird von allen Zentren eingesetzt. Beispielhaft sind in der Anlage Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe und es Universitätsklinikums Heidelberg angeführt. Eine internationale Leitlinie ist 2018 publiziert (Early Warning Signs of High Dose Methotrexate (HDMTX) Induced Acute Kidney Injury (AKI) Recommendations from the Consensus Guidelines for the Use of Glucarpidase in Patients with HDMTX-Induced AKI and Delayed MTX Clearance; Consensus guidelines established by an expert panel Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Oncologist. 2018; 23:52-61) und findet sich unter <https://voraxaze.com/Voraxaze/media/VRX/pdf/Glucarpidase-Treatment-Algorithm.pdf>.

Leider lehnen die Kostenträger eine Erstattung auf Einzelfallantrag fast immer ab, so dass das Problem bundesweit zunehmend dringender einer Vergütungsregelung zugeführt werden muss.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2007, anfangs über spezielle Compassionate Use Programme, seitdem als Importmedikament.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Voraxaze® wurde 2012 von der FDA in den USA zugelassen. Eine europäische Zulassung liegt bisher nicht vor. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hatte sich 2007 kritisch zu dem Präparat geäußert, da die Herstellung des rekombinanten Wirkstoffs die Experten damals nicht überzeugte. Außerdem waren weitere

NUB-Musteranträge Glucarpidase

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-53 Glucarpidase Stand 2021-09-15 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Glucarpidase

Studien und Unterlagen gefordert worden. Daraufhin zog der Hersteller den Antrag damals zurück. Ein neuer Antrag auf Zulassung wurde dann im August 2020 gestellt und befindet sich aktuell bei der EMA noch in Prüfung.

Aufgrund der klinischen Dringlichkeit beantragen wir, das Medikament nach § 6 Abs. 2 KHEntgG Satz 10 bereits vor Zulassung so zu bewerten, dass es im Fall einer Zulassung im Jahr 2022 erstattet werden kann.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Glucarpidase wird schätzungsweise in ca. 100 Kliniken in Deutschland benötigt, wo Hochdosis-MTX-Protokolle zur Anwendung kommen. Eine entsprechende NUB-Anfrage für 2021 war von 234 Krankenhäusern gestellt worden.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Voraxaze® (Glucarpidase) 1000 Units / Vial zur intravenösen Injektion kosten pro Ampulle (Packung) 21.995 Euro. Dazu kommen noch Kosten für den Notfall-Spezialversand von 1000.00 € (unabhängig von der Bestellmenge). Für eine Einmalgabe sind damit etwa 4-5 Ampullen mit Gesamtkosten von ca. 90.000 bis 110.000 Euro erforderlich.

Personalkosten: für die Logistik, das Aufziehen und Applizieren sowie das Monitoring mit wiederholter MTX-Spiegelmessung entstehen Kosten von wenigen Hundert Euro.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

Prinzipiell kann jede hämatologische oder onkologische DRG betroffen sein, in der Hochdosis-MTX-Therapien zum Einsatz kommen.

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Glucarpidase ist seit mindestens 10 Jahren als Notfallmedikament gegen MTX-Überdosierung in Deutschland im Einsatz. In den Behandlungsalgorithmen kommt es erst nach Ausschöpfung aller anderen Methoden bis zum intensivierten Leukovorin-Rescue zum Einsatz. Als Notfallmedikament ist sein Einsatz nicht vorhersehbar, aber in allen Zentren in etwa 1-5 Fällen pro Jahr erforderlich.

Leider besitzt Glucarpidase als Voraxaze® in Europa noch keine Zulassung (neuer Zulassungsantrag wurde im August 2020 bei der EMA eingereicht), ist aber von der FDA in den USA zugelassen. Trotz dieser fehlenden

NUB Antrag 2021 / 2022

Glucarpidase

Zulassung ist es der einzige und akzeptierte Behandlungsstand in Deutschland und international in der zugelassenen Indikation.

Wahrscheinlich aufgrund dieser fehlenden Zulassung erhält das Medikament seit Jahren den NUB-Status 2, was eine NUB-Vereinbarung verhindert. Dies führt in der Praxis dazu, dass die Zentren auf den erheblichen Kosten von um die 100.000 Euro pro Anwendung sitzen bleiben. Erschwerend für die großen Zentren kommt hinzu, dass zusätzlich Patienten zur Voraxaze-Therapie aus kleineren Zentren verlegt werden, was medizinisch sinnvoll ist, aber die ökonomische Situation dort weiter verschlechtert. Fälle mit Glucarpidase-Einsatz sind wahrscheinlich nicht mehr sachgerecht kalkulierbar und fallen somit unter die Extremkostenfälle.

Andere Notfallmedikamente wie Idarucizumab, ein Antidot, welches eingesetzt wird, um bei Patienten in Notfallsituationen (Blutungen, Notfalleingriff) den antikoagulatorischen Effekt des Gerinnungshemmers Dabigatran (Pradaxa®) rasch aufzuheben, haben inzwischen NUB-Status 1.

Für Glucarpidase wird bei laufender Zulassungsprüfung beantragt, nach der neuen Regel des GVWG vom 11.07.2021 einen Status zu vergeben, der eine Vereinbarung auch vor Zulassung und damit die Vergütung unmittelbar mit Zulassung ermöglicht (36 (2) Satz 10 KHEntgG).

Aufgrund der hohen Kosten ist eine sachgerechte Kalkulation innerhalb einer DRG nicht möglich, auch streuen die Kosten über mehrere DRGs. Daher wäre eine verlässliche Vergütung im Einzelfall, wo erforderlich, über ein NUB-Entgelt sehr hilfreich und würde gleichzeitig eine Reihe von Extremkostenfällen beseitigen.