

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. August 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Glucarpidase

veröffentlicht am 15. Juli 2022

Vorgangsnummer 2022-04-15-D-806

IQWiG Bericht Nr. 1387

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Glucarpidase (Voraxaze®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. MTX-Konzentration
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Glucarpidase (Voraxaze) und zu einem Notfall-Arzneimittel zur Verhinderung schwerwiegender Toxizitäten von Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX). Glucarpidase (Voraxaze) wird angewendet zur Verhinderung schwerwiegender MTX-induzierter Toxizitäten bei Kindern und Erwachsenen. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und G-BA

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht quantifizierbar	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Glucarpidase kann in Chemotherapieprotokollen, die hochdosiertes Methotrexat (MTX) beinhalten, zum Einsatz kommen. Es wird als „Ultima Ratio“ bei Patientinnen und Patienten (Pat.) eingesetzt, die 36-48 Stunden nach Beginn der Hochdosis-MTX-Therapie trotz intensiver supportiver Maßnahmen erhöhte Serumspiegel aufweisen. Ziel ist die Verhinderung kritischer, häufig dauerhafter, und auch tödlicher Nebenwirkungen nach hochdosiertem MTX bei unzureichender Elimination.
- Glucarpidase ist Bestandteil der Chemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat (MTX). Es wird als „Ultima Ratio“ bei Pat. eingesetzt, die 36-48 Stunden nach MTX-Therapie trotz intensiver supportiver Maßnahmen erhöhte Serumspiegel aufweisen. Ziel ist die Verhinderung kritischer, auch tödlicher Nebenwirkungen von hochdosiertem MTX.
- Glucarpidase wird seit >15 Jahren in Deutschland in dieser Indikation eingesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Glucarpidase sind 5 offene, nicht-randomisierte Studien, die zwischen 1993 und 2009 durchgeführt wurden.
- Glucarpidase führte bei 60% der evaluierbaren Pat. zur Senkung der MTX-Konzentration.
- Die aufgeführten, schweren unerwünschten Ereignisse sind vor allem der MTX-Toxizität zuzuordnen.
- Daten einer formalen Dosisfindung liegen nicht vor.

Glucarpidase ist ein wirksames Notfallmedikament für Pat., bei denen nach Therapie mit hochdosiertem MTX eine verzögerte Ausscheidung nachgewiesen wurde. Die Quantifizierung eines Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Methotrexat (MTX) ist ein Antimetabolit. Hochdosiert wird es in der Onkologie vor allem zur Therapie von Pat. mit akuter lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphomen und Osteosarkomen eingesetzt, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. „Hochdosiert“ wird in der Regel als > 500 -1.000 mg/m² definiert. Es wird in diesen Konzentrationen über 4 oder 24h infundiert. Bei den meisten Pat., die mit Hochdosis-MTX behandelt werden, sinken die MTX-Konzentrationen nach Ende der Infusion rasch ab. Dies wird durch intensive Flüssigkeitsgabe und Behandlung mit Leukovorin sowie weitere supportive Maßnahmen unterstützt; jedoch kann bei einem Teil der Patienten die MTX-Ausscheidung verzögert sein. Diese verlängerte Präsenz hoher MTX-Spiegel kann die ohnehin relevante Toxizität von MTX verstärken.

Ein therapeutisches Drugmonitoring ist bei einer Therapie mit Hochdosis-MTX obligat, wobei die MTX Blutkonzentration die Dosierung der lebenswichtigen und immer notwendigen Gabe von Folinat (=Leucovorin) steuert und eine nicht zeitgerecht absinkende MTX-Blutkonzentration Hinweis auf eine erhöhte Toxizität ist. Anzumerken ist, dass Folinat keinerlei Effekt auf die Blutkonzentration von MTX hat, sondern es ersetzt intrazellulär fehlende Metabolite der Purinbiosynthese deren intrazelluläre Konzentrationen durch die Wirkung von MTX reduziert wurden [1].

Kurzfristige Nebenwirkungen von Methotrexat betreffen vor allem das hämatopoetische System und die Schleimhäute. In der Folge von Schleimhautschädigungen (Mukositis) kann es auch zu schweren Infektionen kommen. Außerdem kann eine parenterale Ernährung und Opiatgabe zur Schmerzkontrolle notwendig werden. Die Lebensqualität der Patienten ist massiv beeinträchtigt. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen können sich u. a. auch hepatisch, renal, pulmonal und im ZNS manifestieren [2-4].

3. Stand des Wissens

Standard bei der Applikation von hochdosiertem Methotrexat ist die zeitlich begrenzte Exposition. Diese wird gesteuert durch die antagonisierende Gabe von Folinat im zeitlichen Abstand zur Gabe von Methotrexat, gesteuert durch die MTX-Spiegel. Der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen von Methotrexat korreliert eng mit der Höhe des Serumspiegels und der Dauer der Exposition. Häufigste Ursache für erhöhte Toxizität ist eine verzögerte, renale Elimination aufgrund einer Einschränkung der Nierenfunktion. Hohe MTX-Konzentrationen können, v.a. bei mangelnder Alkalisierung des Urins die Nierenfunktionseinschränkung bis hin zum akuten Nierenversagen weiter verschlechtern. Die damit persistierenden, hohen MTX-Konzentrationen können weitere schwerste Nebenwirkungen zur Folge haben. Dazu zählt z.B. die irreversible Störung der Knochenmarkfunktion und die Einschränkung der epithelialen Proliferation des Gastrointestinaltrakts, beide Nebenwirkungen sind mit einer hohen Letalität verbunden.

In frühen Studien zum Einsatz von hochdosiertem Methotrexat trat eine schwere Toxizität bei etwa 10% der Pat. mit einer Mortalität von bis zu 6% auf [5]. Die Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse wurde durch die Implementierung supportiver Maßnahmen gesenkt. Dazu gehören:

- Alkalisierung des Urins
- Hydrierung mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion
- Monitoring der Serumkonzentration von Methotrexat
- Anpassung der Folinat-Rescue-Gabe
- Anpassung der Begleitmedikation
- Selektion der Pat. , die überhaupt HD-MTX erhalten sollen, (gilt für Erwachsene mit NHL).

Durch diese Maßnahmen wurde die Rate schwerer Nebenwirkungen gesenkt, konnte aber nicht vollständig vermieden werden. Der Nachweis toxischer Methotrexat-Konzentrationen ist ein medizinischer Notfall. Standardmaßnahmen umfassen die verstärkte Gabe von Folinat und eine individuell adaptierte Hydrierung. Extrakorporale Filtrationsverfahren werden vereinzelt eingesetzt, sind aber auf Grund der Invasivität und der geringen Effektivität umstritten.

Das Enzym Glucarpidase (Carboxypeptidase G2, CPDG2) hydrolysiert sowohl bei natürlich vorkommenden Folsäurederivaten als auch bei Folsäureanaloga wie MTX den carboxyterminalen Glutamatrest. Glucarpidase wurde ursprünglich aus Pseudomonas-Bakterien isoliert, und wird jetzt gentechnologisch in E. coli exprimiert und synthetisiert. Methotrexat wird durch Glucarpidase in die inaktiven, nicht-toxischen Metabolite Glutamat und DAMPA gespalten. Die Elimination von DAMPA und OH-DAMPA erfolgt über die Leber. Dadurch induziert Glucarpidase einen raschen Abfall der MTX-Serumkonzentration [6].

Der Einsatz von Glucarpidase wird bei Überschreiten definierter MTX-Serumkonzentrationen in Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften [7] sowie in den Protokollen der Studiengruppen

(z.B. GMALL, EURAMOS, GLA) empfohlen, in denen eine HD-MTX-Therapie angewendet wird. Dort wird der Einsatz von Glucarpidase im Rahmen des Notfallmanagements vorgesehen.

Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Studiendaten zu Glucarpidase bei Pat. nach Therapie mit hochdosiertem Methotrexat

Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Klinisch relevante Reduktion der MTX-Serumkonzentration ²	Todesfälle ³
PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006, PR001-CLN-017	verzögerte Ausscheidung von Methotrexat	-	Glucarpidase	127	60	8,9

¹ N – Anzahl Pat.; ² klinisch relevante Reduktion (Clinical Important Reduction, CIR) der MTX-Konzentration nach Definition der Zulassungsstudien, bezogen auf 55 Pat., in %; ³ bezogen auf die Gesamtpopulation; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**;

Glucarpidase hat eine lange, wechselvolle Geschichte. Bereits 1993 wurde es vom National Cancer Institute (NCI) auf der Basis eines Compassionate Use Programms zur Verfügung gestellt. Im Juli 2005 hatte der pharmazeutische Unternehmer Protherics einen Zulassungsantrag für die EU gestellt, dann im Mai 2007 aus verfahrenstechnischen Gründen zurückgezogen. Die FDA hat Glucarpidase (Voraxaze®) im Jahr 2012 zugelassen.

Ergänzend liegen auch Daten von weiteren, IIT-Studien vor, z. B.

Im Januar 2022 erhielt Glucarpidase die Zulassung in der EU.

4. Dossier und Bewertung von Glucarpidase

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Fortsetzung der o. b. Maßnahmen zur Senkung des MTX-Spiegels. Eine Elimination von MTX mittels Dialyseverfahren ist wenig effektiv und invasiv. Nach Beendigung der Dialyse kommt es regelhaft zu einem Wiederanstieg der MTX Serumkonzentration [8].

4.2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten mehrerer offener, nicht-randomisierter Studien:

- PR001-CLN-001, in Deutschland durchgeführt
- PR001-CLN-002
- PR001-CLN-003
- PR001-CLN-006
- PR001-CLN-017.

Die Studien wurden zwischen 1993 und 2008 initiiert, die letzte Studie (CLN-017) wurde im Juli 2009 beendet.

Primäre Endpunkte von CLN-001 waren Überleben und Häufigkeit der vollständigen Genesung von Pat., die mit Glucarpidase behandelt wurden, Häufigkeit einer MTX-bedingten Toxizität und Häufigkeit von Glucarpidase-bedingten Nebenwirkungen. Primärer Endpunkt der weiteren Studien war die klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

11 von 124 Pat. der Safety Population verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Therapie mit Glucarpidase.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. MTX-Konzentration

Als Surrogatparameter für die Morbidität wurde als Endpunkt die „Clinical Important Reduction“ der MTX-Konzentration bestimmt. Der Endpunkt galt als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration in Plasma oder Serum $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ in der HPLC-Messung erreicht wurde und alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben ebenfalls $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ lagen. Da die Voraussetzungen für die Messungen dieses Endpunktes nicht überall zur Verfügung standen, konnte der Endpunkt nur bei 55 Pat. bestimmt werden. 33 der 55 Pat. (60%) erreichten die Zielwerte.

Da die Dosierung von Folinat anhand der MTX-Konzentration erfolgt, kann bei Einsatz von Glucarpidase eine kumulativ niedrigere Dosis von Folinat erwartet werden. Es gibt aussagekräftige Daten der skandinavischen Studiengruppe NOPHO zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie die belegen, dass höhere Leucovorindosen mit einer signifikant höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert sind [9]. Es kann daher erwartet werden, dass ein rasches Absenken des MTX-Blutspiegels zu einer geringeren kumulativen Dosis von Leucovorin führt mit positive, Effekt auf das Ansprechen der malignen Grunderkrankung.

Eine neuere, in die Nutzenbewertung des GBA noch nicht eingegangene, inzwischen publizierte Phase I-Studie (NCT03684980) untersuchte den primärprophylaktischen Einsatz von Glucarpeptidase bei acht wiederholt mit HD-MTX behandelten erwachsenen Pat. mit ZNS-Lymphom in insgesamt 55 Therapiezyklen. Hier konnte bei guter Verträglichkeit eine $> 95\%$ -Dosisreduktion in 97% mit 2000 U Glucarpidase, und in 75% mit 1000 U Glucarpidase erreicht werden. Diese Studie zeigte eine gute Sicherheit und Verträglichkeit [10].

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenberichteten Symptomatik zur Lebensqualität wurden nicht berichtet.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 43,1%. Als häufigste schwere Nebenwirkungen wurden Stomatitis (24,4%), Erkrankungen von Blut- und Lymphsystem (24,4%), Erkrankungen der Niere (19,5%), Neurotoxizität (14,6%), Erkrankungen der Atemwege (12,2%) und Infektionen (13,0%) im Dossier aufgeführt.

4. 4. Bericht des G-BA

Als patientenrelevante Endpunkte werden nur Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Therapie sowie unerwünschte Ereignisse bewertet.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Methotrexat ist ein wesentlicher und unverzichtbarer Bestandteil von vielen Therapieregimen. Hochdosiert wird es vor allem in der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie, des Osteosarkoms und von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Die mit hochdosiertem MTX assoziierte Toxizität kann durch intensive supportive Maßnahmen beim Großteil der Pat. gut beherrscht werden. Kritisch ist eine kleine Gruppe von Pat. mit verzögerter MTX-Ausscheidung. Hier besteht das Risiko einer kritischen, auch tödlichen MTX-Toxizität. Glucarpidase senkt den MTX-Spiegel bei diesen Pat. effektiv und in kurzer Zeit. Bei der Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Studiendesign

Erforderlich wäre vor 20 Jahren die Durchführung randomisierter Studien gewesen. Das ist jetzt nicht mehr nachholbar, eine Randomisierung gegenüber einem Kontrollarm ethisch nicht vertretbar.

Endpunkte

Die Messung der MTX-Spiegel ist bei einer Hochdosis-MTX Therapie obligat und die individuellen MTX-Spiegel sind akzeptierter Surrogatparameter. Erforderlich wären Studien mit klinischen Parametern der MTX-assoziierten Toxizität als primäre Endpunkte gewesen. Allerdings entspricht der MTX-Spiegel dem klinischen Vorgehen, weil dieser Laborparameter die medizinisch kritische Ausscheidung von MTX präzise erfasst.

Wirksamkeit

Glucarpidase ist hoch wirksam in der Senkung des MTX-Spiegels. Kritisch ist die rechtzeitige Gabe (zwischen 36 und 60 h nach Beginn MTX-Therapie), d. h. vor dem Eintreten kritischer und möglicherweise irreversibler Organschäden. Weitere Daten zur Wirksamkeit wurden auch in Investigator-initiated-Trials (IIT) generiert, z. B. aktuell bei ZNS-Lymphomen. Sie zeigen Wirksamkeit der Glucarpidase, ohne die Effektivität der MTX-Therapie zu beeinträchtigen [10].

Dosierung

Daten einer formalen Dosisfindung liegen nicht vor. Einzelbeobachtungen suggerieren, dass auch eine Dosierung von 25 U/kg statt der empfohlenen 50 U/kg effektiv ist [7]. In einer kürzlich publizierten Phase-I-Studie zu ZNS-Lymphomen erwachsener Pat. konnte bei guter Verträglichkeit eine > 95%-Dosisreduktion in 97% mit einer Gesamtdosis von 2000 U Glucarpidase, und in 75% mit 1000 U Glucarpidase erreicht werden [11].

Nebenwirkungen

Mangels einer randomisierten Studie sind die Nebenwirkungen nicht quantifizierbar. Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist MTX-bedingt. Spezifisch ist eine Hypersensitivitätsreaktion auf das Enzym.

Medizinischer Bedarf

Im Jahr 2021 haben 234 Zentren in Deutschland einen NUB-Antrag für Glucarpidase gestellt [12].

Der Bedarf kann anhand einer bundesweiten Studie abgeschätzt werden. In diese multizentrische Studie [5] konnten 43 Pat. im Zeitraum Januar 2000 bis April 2004 rekrutiert werden, entsprechend 0,7 Pat./Monat. Diese Studie wurde über das Netzwerk der GMALL-Studiengruppe, die von der Universitätsklinik in Frankfurt geleitet wird und in der mehr als 100 Kliniken bundesweit aktiv sind, bekannt gemacht und regelmäßig kommuniziert. Es ist daher nicht anzunehmen, dass einer wesentlichen Zahl an für diese Studie geeigneter Pat. aus Unkenntnis eine Teilnahme nicht angeboten wurde.

6. Literatur

1. Treon SP, Chabner BA: Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. Clin Chem 42:1322-1329, 1996. PMID: 8697606
2. Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA: Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. Arch Intern Med 138: 1146-1147, 1978. PMID: 666479
3. Jürgens H, Beron G, Winkler K: Toxicity associated with combination chemotherapy for osteosarcoma: A report of the cooperative osteosarcoma study (COSS 80). J Cancer Res Clin Oncol 106:14-18, 1983. DOI: [10.1007/BF00625045](https://doi.org/10.1007/BF00625045)
4. Schmiegelow K: Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: A review. Br J Haematol 146:489-503, 2009. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x)
5. Schwartz S, Borner K, Müller K 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. 12:1299-1308, 2007. DOI: [10.1634/theoncologist.12-11-1299](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-11-1299)
6. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol 15:2125-2134, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.5.2125](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2125)
7. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM et al.: Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist 23:52-61, 2018. DOI: [10.1634/theoncologist.2017-0243](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243)
8. Hande KR, Balow JE, Drake JC et al.: Methotrexate and hemodialysis. Ann Intern Med 87:495-496, 1977. DOI: [10.7326/0003-4819-87-4-495_2](https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-4-495_2)
9. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J et al.: High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1955-1962, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404404](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404404)
10. Schaff LR, Lobbous M, Carlow D et al.: Routine use of low-dose glucarpidase following high-dose methotrexate in adult patients with CNS lymphoma: an open-label, multi-center phase I study. BMC Cancer 22:60, 2022. DOI: [10.1186/s12885-021-09164-x](https://doi.org/10.1186/s12885-021-09164-x)
11. Heuschkel S, Kretschmann T, Teipel R et al.: Half-dose glucarpidase as efficient rescue for toxic methotrexate levels in patients with acute kidney injury. Cancer Chemother Pharmacol 798:44-48, 2022. DOI: [10.1007/s00280-021-04361-8](https://doi.org/10.1007/s00280-021-04361-8)
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. NUB Antrag 2021/2022 Glucarpidase. 2021.

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Göckbuget (Frankfurt), Dr. Stefanie Hecker-Nolting (Stuttgart), Prof. Dr. Lars Lindner (München), Prof. Dr. Helmut Ostermann (München), Prof. Dr. Matthias Schrappe (Kiel), PD Dr. Stefan Schwarz (Berlin), Prof. Dr. Lorenz Thurner (Homburg) und PD Dr. Malte von Bonin (Dresden) erarbeitet.