



Voraxaze (glucarpidase)

we wskazaniu:

zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii lekowej
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 33/2023

Data ukończenia: 15.03.2023

SPIS TREŚCI

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 6 |
| 1.1 | Przedmiot analizy | 6 |
| 1.2 | Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 6 |
| 1.3 | Ocena populacji docelowej | 7 |
| 1.4 | Ocena jakości dowodów naukowych | 7 |
| 1.5 | Ocena siły interwencji | 7 |
| 1.6 | Ocena ekonomiczna | 8 |
| 1.7 | Ocena niepewności wnioskowania | 8 |
| 2 | PRZEDMIOT ANALIZY | 9 |
| 2.1 | Informacje podstawowe | 9 |
| 2.2 | Szczegółowe warunki stosowania | 10 |
| 2.2.1. | <i>Przeciwwskazania</i> | 10 |
| 2.2.2. | <i>Diagnostyka</i> | 11 |
| 3 | OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 12 |
| 3.1 | Zdefiniowanie stanu klinicznego | 12 |
| 3.1.1. | <i>Problem zdrowotny - Informacje ogólne</i> | 14 |
| 3.1.2. | <i>Kryteria populacji docelowej</i> | 18 |
| 3.2 | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej | 20 |
| 3.3 | Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 23 |
| 3.4 | Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 23 |
| 3.4.1. | <i>Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych</i> | 23 |
| 3.5 | Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 24 |
| 3.6 | Horizon scanning | 24 |
| 4 | WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 25 |
| 4.1 | Szacowanie wielkości populacji | 25 |
| 4.1.1. | <i>Opis metodyki</i> | 25 |
| 4.1.2. | <i>Wyniki oszacowań</i> | 26 |
| 4.2 | Podsumowanie szacowania populacji | 26 |
| 5 | JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 27 |
| 5.1 | Wyszukiwanie dowodów naukowych | 27 |
| 5.2 | Opis badań | 28 |
| 5.3 | Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 43 |
| 5.4 | Ocena jakości badań | 49 |
| 5.4.1. | <i>Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE</i> | 49 |
| 5.4.2. | <i>Opis komparatora</i> | 51 |
| 5.4.3. | <i>Opis punktów końcowych</i> | 51 |
| 5.4.4. | <i>Ocena innych elementów jakości badania</i> | 51 |
| 5.4.5. | <i>Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania</i> | 52 |
| 5.4.6. | <i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> | 52 |
| 5.5 | Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 52 |
| 6 | OCENA SIŁY INTERWENCJI | 53 |
| 6.1 | Ocena skuteczności klinicznej | 53 |
| 6.1.1. | <i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i> | 53 |
| 6.1.2. | <i>Wpływ na przeżycie</i> | 54 |
| 6.1.3. | <i>Jakość życia</i> | 54 |
| 6.1.4. | <i>Inne punkty końcowe</i> | 54 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa stosowania | 54 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji | 59 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 60 |
| 7.1 | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora | 60 |
| 7.1.1. | <i>Założenia</i> | 60 |
| 7.1.2. | <i>Dane wejściowe i wyniki</i> | 60 |
| 7.2 | Przegląd opublikowanych analiz HTA | 62 |
| 7.3 | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 62 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 7.4 | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 64 |
| 8 | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 65 |
| 8.1 | Niepewność metodyki materiału dowodowego..... | 65 |
| 8.2 | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)..... | 65 |
| 8.3 | Niepewność dodatkowych danych..... | 65 |
| 8.4 | Niepewność założeń modelu ekonomicznego..... | 65 |
| 8.5 | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego..... | 65 |
| 8.6 | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 65 |
| 9 | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 66 |
| 9.1 | Populacja docelowa..... | 66 |
| 9.2 | Wskaźniki oceny efektywności..... | 66 |
| 9.3 | Oczekiwane korzyści zdrowotne..... | 66 |
| 10 | PIŚMIENNICTWO..... | 67 |
| 11 | ZAŁĄCZNIKI..... | 69 |
| 11.1 | Fragmenty EPAR..... | 69 |
| 11.2 | Strategie wyszukiwania..... | 72 |
| 11.3 | Diagramy selekcji publikacji..... | 73 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|---------------|---|
| AE | zdarzenie niepożądane, ang. <i>Adverse Event</i> |
| ALT | aminotransferaza alaninowa |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| CADTH | The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CHPL | charakterystyka postaci leku |
| CI | przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i> |
| CIR | klinicznie istotna redukcja stężenia MTX we krwi, ang. <i>clinically important reduction</i> |
| CMA | analizy minimalizacji kosztów, ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i> |
| DALY | lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. <i>disability-adjusted life years</i> |
| DAMPA | kwas 4-amino-4-deoksy-N10- metylopterolowy |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESMO | European Society of Medical Oncology |
| FAERS | FDA Adverse Event Reporting System |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschusse |
| GBD | globalne obciążenie chorobami, ang. <i>global burden of disease</i> |
| HPLC | chromatografia cieczowa, ang. <i>high-performance liquid chromatography</i> |
| HR | Współczynnik hazardu, ang. <i>hazard ratio</i> |
| HRQoL | jakość życia związanej ze zdrowiem, ang. <i>Health related Quality of life</i> |
| ICER | inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> |
| ICUR | inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów, ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> |
| IHME | Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji, ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> |
| ITT | z zamiarem leczenia, ang. <i>intention-to-treat</i> |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LYG | zyskane lata życia, ang. <i>Life Years Gained</i> |
| MTX | metotreksat |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OS | przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i> |
| OUN | ośrodkowy układ nerwowy |
| PA | Prezes Agencji |
| PFS | przeżycie wolne od progresji, ang. <i>progression-free survival</i> |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PSURs | okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania, ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALYG | zyskane lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> |
| QALYs | lata życia skorygowane i jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> |
| RCEM | Royal College of Emergency Medicine |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, ang. <i>randomized controlled trial</i> |
| RMP | plan zarządzania ryzykiem, ang. <i>Risk Management Plan</i> |
| RP | Rada Przejrzystości |
| SAEs | poważne zdarzenia niepożądane, ang. <i>serious adverse events</i> |
| TEAE | zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. <i>treatment emergent adverse event</i> |
| TLV | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket |

| | |
|-------------|--|
| URPL | Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i> |
| YLL | utracone lata życia, ang. <i>Years of Life Lost</i> |

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Voraxaze (glucarpidase) wskazany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.

Leczenie produktem leczniczym Voraxaze polega na podaniu w dawce 50 j./kg mc w dawce pojedynczej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu 5 minut. Glucarpidazę należy podać w sytuacji, w której poziom MTX w osoczu przekracza 2 odchylenia standardowe (SD, ang. standard deviations) od średniej przewidywanej krzywej wydalania MTX.

Voraxaze jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonego grupami karboksylowymi z kwasu foliowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glucarpidaza przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu. Ponieważ zarówno DAMPA, jak i glutaminian są metabolizowane przez wątrobę, glucarpidaza zapewnia alternatywną drogę eliminacji MTX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia dużą dawką MTX.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dzieci powyżej 28 dnia życia i dorosłych osób leczonych MTX w wysokich dawkach, identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich oraz określenie stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Toksyczność MTX (ORPHA: 565782) to rzadkie zatrucie charakteryzujące się ostrą toksycznością kanalikową nerek, spowodowaną krystalizacją MTX w świetle kanalików nerkowych (co z kolei prowadzi do zaburzonego klirensu MTX i dalszego pogorszenia czynności nerek oraz nasilenia pozanerkowych działań niepożądanych), mielosupresja z pancytopenią, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, plamista wysypka skórna, chemiczne zapalenie spojówek, hepatotoksyczność (odwracalne chemiczne zapalenie wątroby i hiperbilirubinemia), toksyczność płucna, a w ciężkich przypadkach niewydolność wielonarządowa. Może być również obserwowane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, w tym bóle głowy, drgawki i objawy podobne do udaru.

MTX w wysokich dawkach, za które uznaje się dawki powyżej 1000 lub 5000 mg IV w cyklu stosuje się we wskazaniach onkologicznych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ oszacowano, że ww. dawkowanie HD MTX w latach 2018-2022 najczęściej stosowano we wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze rozlane, chłoniaki nieziarnicze inne i nieokreślone, ostra białaczka limfoblastyczna oraz kostniakomięsak (osteosarcoma).

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI) wynosił ogółem: 23,2 (19,1-27,0); dla kobiet: 18,0 (13,4-22,7), a dla mężczyzn: 28,8 (22,1-35,3). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI) ogółem: 21,5 (17,6-25,1), dla kobiet: 16,3 (12,1-20,7), a dla mężczyzn: 26,9 (20,4-33,4).

Według wytycznych alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie pochodnych kwasu folinowego. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., produkty lecznicze stosowane w celu zmniejszania objawów toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci, w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii są refundowane kwas lewofolinowy oraz folinian wapnia.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ za okres 2018-I połowa 2022 (przeliczone na cały 2022 r.)

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. **361 osób**.

Jako, że lek jest przyjmowany w podaniach wynikających z leczenia MTX, liczba pacjentów przyjmujących ocenianą technologię nie ulega kumulacji, w związku z czym liczba osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Voraxaze może wzrastać średnio o 28 osób.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 4 badania rejestracyjne dla produktu Voraxaze stosowanego w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu. Były to jednoramiennie, wieloośrodkowe, badania kliniczne II fazy. Odnaleziono również 3 publikacje oraz wyniki 1 badania zaprojektowanego jako RCT, natomiast badanie zostało zakończone z uwagi na brak kolejnych kwalifikacji do badania.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8) i umiarkowaną (6/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych, a w badaniu RCT w większości domen ryzyko błędu oceniono jako wysokie lub z zastrzeżeniami.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań rejestracyjnych należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz niska liczebność badanych.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie wartości CIR (clinically important reduction), czyli klinicznie istotnej redukcji MTX, która definiowana była jako obniżenie stężenia MTX do wartości $\leq 1 \mu\text{mol/l}$. W badaniach nie oceniano wpływu leczenia na OS oraz na jakość życia.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG zatem szacunki te należy traktować z dużą dozą niepewności.

Średnia skuteczność osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego CIR w badaniach rejestracyjnych wyniosła 61,5%.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Voraxaze oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Voraxaze. Przedstawione wyniki dotyczące bezpieczeństwa opisane w EPAR pochodziły z badań rejestracyjnych i obejmowały dane 489 pacjentów oraz pochodziły z raportowania działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Ogólnie profil działań niepożądanych sugeruje niezbyt częste, rzadkie lub bardzo rzadkie występowanie działań niepożądanych.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również niska liczebność populacji.

1.6 Ocena ekonomiczna

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Voraxaze.

Nie szacowano QALY, gdyż nie było to możliwe na podstawie dostępnych publikacji. Wartości QALY nie szacowała także agencja HAS oraz IQWiG.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt 1 cyklu leczenia z 1 podaniem leku Voraxaze dla jednego pacjenta wynosi ok. [redacted]. Cena komparatora (Levofolic oraz Calcii folinas) wynosi odpowiednio [redacted] i jest niższa o około [redacted] od terapii lekiem Voraxaze.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań |
| Substancja czynna | glukarpidaza |
| Oceniane wskazanie | Produkt leczniczy w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu |
| Kryteria diagnostyczne | Zaleceniem dla interwencji z użyciem glukarpidazy jest sytuacja, w której poziom metotreksatu w osoczu przekracza 2 odchylenia standardowe (ang. standard deviations, SD) od średniej przewidywanej krzywej wydalania metotreksatu. Ponadto podawanie glukarpidazy powinno optymalnie nastąpić w ciągu 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX, ponieważ za tym punktem może nie być możliwe zapobieżenie wystąpieniu toksyczności zagrażającej życiu. Dane kliniczne jednak pokazują, że glukarpidaza nadal wykazuje skuteczność poza tym oknem czasowym. |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | Nie dotyczy |
| Dawkowanie | <p>Zalecana dawka wynosi 50 jednostek na kilogram (kg) podawana w dawce pojedynczej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut. Po ustaleniu rozpoznania opóźnionej eliminacji metotreksatu (MTX) lub ryzyka toksyczności MTX, glukarpidazę należy podać bezzwłocznie; u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX optymalny czas podania leku to 48–60 godzin od rozpoczęcia wlewu dużej dawki MTX. Kwas folinowy, znany również jako leukoworyna, jest kompetycyjnym substratem glukarpidazy, który może konkurować o miejsca wiązania MTX (patrz również punkt 4.5). Dlatego zaleca się, aby nie podawać kwasu folinowego w ciągu dwóch godzin przed podaniem lub po podaniu glukarpidazy, aby zminimalizować wszelkie ewentualne interakcje.</p> <p>Wewnątrzkomórkowy MTX będzie nadal hamował redukcję folianu do jego aktywnej postaci po podaniu glukarpidazy, dlatego kwas folinowy będzie nadal potrzebny nie wcześniej niż dwie godziny po podaniu glukarpidazy w celu uzupełnienia wewnątrzkomórkowego źródła biologicznie aktywnego folianu</p> |
| Droga podania | Infuzja dożylna |
| Mechanizm działania | Glukarpidaza jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonego grupami karboksylowymi z kwasu folinowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glukarpidaza przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu. Ponieważ zarówno DAMPA, jak i glutaminian są metabolizowane przez wątrobę, glukarpidaza zapewnia alternatywną drogę eliminacji MTX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia dużą dawką MTX. Ze względu na duży rozmiar cząsteczki glukarpidaza nie przechodzi przez błonę komórkową i dlatego nie przeciwdziała wewnątrzkomórkowemu działaniu przeciwnowotworowemu MTX w dużych dawkach. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Grupa ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: wszystkie inne środki lecznicze, kod ATC: V03AF – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki . Leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych |
| Status leku sierocego | Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady EU/3/02/128 |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta wskazującego na podleganie dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu i wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs). |
| Data dopuszczenia do obrotu | 11.01.2022 r. Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – EU/1/21/1586/001 |
| Podmiot odpowiedzialny | SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paryż, Francja |

Źródło: ChPL Voraxaze

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Laktoza
- Trometamol
- Cynku octan dwuwodny

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Voraxaze, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna obejmować:

- badanie stężenia MTX w czasie 6 godz. od podania HD MTX
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Voraxaze, monitorowanie podczas leczenia powinno obejmować:

- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych,
- badanie stężenia MTX w czasie co 6 godz. przez 72 godz. lub do momentu osiągnięcia wartości $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Populacja, w której miałyby być zastosowane glukarpidazy to pacjenci zagrożeni toksycznym działaniem metotreksatu ze względu na jego zastosowanie w wysokich dawkach (HD MTX) w leczeniu chorób onkologicznych, m.in. tj.:

- Ostra białaczka limfoblastyczna
- Chłoniaki nieziarnicze
- Kostniakomięsak.

MTX jest lekiem cytostatycznym (ATC: L01BA 01 – antymetabolity, analogi kwasu foliowego, MTX oraz L04AX – leki o działaniu immunosupresyjnym, inne, MTX)

- Mechanizm działania: Antymetabolit, antagonistą kwasu foliowego. Hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej katalizującej przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian. Lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny. Hamuje syntezę nukleotydów purynowych oraz tymidynianów niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej. Działa głównie przez zahamowanie syntezy DNA, pośrednio hamuje również syntezę RNA i białek. Metotreksat działa swoiście na proliferujące komórki, głównie w fazie S cyklu komórkowego.
- Wskazania do stosowania: Ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa, Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci, ostra białaczka limfoblastyczna i szpikowa u dorosłych, Rak piersi, rak jajnika, rak jądra, rak głowy i szyi, rak płuca (drobnokomórkowy i wielkokomórkowy), mięsak kości, rak szyjki macicy, rak pęcherza, nabłoniak kosmówkowy, gruczolak kosmówkowy, zaśniedział groniasty, zaawansowany ziarniniak grzybiasty, Postać oponowa białaczki i chłoniaka. Leczenie i zapobieganie rozwojowi postaci oponowej białaczki i chłoniaka. Leczenie objawowe ciężkiej, opornej, powodującej inwalidztwo łuszczyca z rekalcynacją niereagującej na inne leczenie. Ciężkie, czynne RZS u chorych, u których konieczne jest zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby. Mięsaki kościopochodne, chłoniaki nieziarnicze.
- Stosowanie dużych dawek metotreksatu z następową terapią odbudowującą folinianem wapnia wskazane jest w leczeniu mięsaków kościopochodnych i chłoniaków nieziarniczych.
- Działania niepożądane: miętoksyczność, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność.
- Przedawkowanie: W przypadku przedawkowania jako antidotum należy zastosować folinian wapnia; podawanie preparatów folinianu wapnia należy rozpocząć jak najszybciej, opóźnienie może zmniejszyć jego skuteczność. W przypadku dużego przedawkowania należy nawadniać chorego i podawać środki alkalinizujące mocz, by zapobiec uszkodzeniom nerek. Konieczne może być przetoczenie preparatów krwiopochodnych. Nie wykazano skuteczności hemodializy w usuwaniu metotreksatu. W przypadku przedawkowania po podaniu dokanałowym należy zastosować duże dawki folinianu wapnia, środki alkalinizujące mocz, szybko przeprowadzić drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego i perfuzję komorowo-lęźwiową.
- Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zawierających substancję czynną metotreksat, terapia wysokodawkowa przebiega następująco:

- W niektórych złośliwych chorobach nowotworowych, takich jak złośliwy chłoniak, ostra białaczka limfoblastyczna, kostniakomięsak i rak kosmówki z przerzutami, mogą być stosowane dawki metotreksatu wynoszące 1000 mg na m² powierzchni ciała lub większe, podawane w ciągu 24 godzin. Po podaniu wysokich dawek metotreksatu należy rozpocząć terapię ratunkową folinianem wapnia.
- ALL: wysokie dawki w zakresie od 1 do 12 g/m² (dożylnie 1-6 h), powtarzane co 1-3 tygodnie, 20 mg/m² w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi, raz w tygodniu
- Kostniakomięsak: w wysokich dawkach (8000-12 000 mg/m²) raz w tygodniu. Jeśli dawka jest niewystarczająca do osiągnięcia stężenia w surowicy 10-3 mol/litr pod koniec wlewu, dawkę można zwiększyć do 15 g/m² podczas kolejnego leczenia

Rozpoznanie: toksyczność MTX została określona kodem ORPHA: 565782

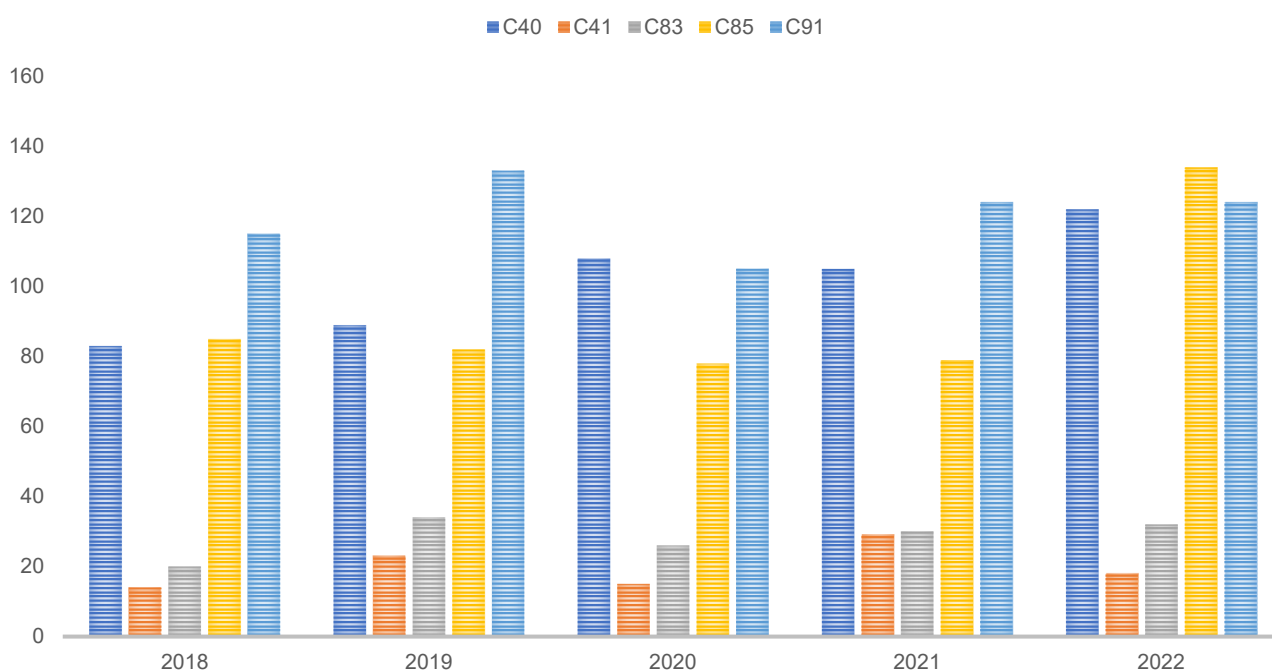
- Definicja: Rzadkie zatrucie charakteryzujące się ostrą toksycznością kanalikową nerek, spowodowaną krystalizacją MTX w świetle kanalików nerkowych (co z kolei prowadzi do zaburzonego klirensu MTX i dalszego pogorszenia czynności nerek oraz nasilenia pozanerkowych działań niepożądanych), mielosupresja z pancytopenią, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, plamista wysypka skórna, chemiczne zapalenie spojówek, hepatotoksyczność (odwracalne chemiczne zapalenie wątroby i hiperbilirubinemia), toksyczność płucna, a w ciężkich przypadkach niewydolność wielonarządowa. Może być również obserwowane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, w tym bóle głowy, drgawki i objawy podobne do udaru.
- Poziom klasyfikacji: zaburzenie
- Rozpowszechnienie: 1-9/100 000
- Dziedziczenie nie dotyczy
- ICD-10: Y14

Wg danych sprawozdawczych NFZ za okres MTX w wysokich dawkach był stosowany wraz z następującymi jednostkami chorobowymi określonymi kodami głównymi wg ICD-10:

- C13 – nowotwór złośliwy części kraniowej gardła
- C32 – nowotwór złośliwy krtani
- **C40 – nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn**
- **C41 - nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn o innym i nieokreślonym umiejscowieniu**
- C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
- C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich
- C50 – nowotwór złośliwy sutka
- C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej
- C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
- C71 – nowotwór złośliwy mózgu
- C78 – wtórne nowotwory złośliwe układu oddechowego i trawiennego
- C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
- **C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany**
- C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
- **C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego**
- C88 – złośliwe choroby immunoproliferacyjne
- **C91 – białaczka limfatyczna**
- C92 – białaczka szpikowa

- C94 – inne białaczki określonego rodzaju
- C96 – inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
- D14 – nowotwory niezłośliwe ucha środkowego i układu oddechowego
- D43 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze CUN
- D61 – inne niedokrwistości aplastyczne
- D64 – inne niedokrwistości
- D70 - agranulocytoza
- D72 – inne zaburzenia dotyczące krwinek białych

Wykres 1. Liczba pacjentów z najczęstszymi nowotworami złośliwymi leczonymi HD MTX w latach 2018-2022 (opracowanie własne na podstawie danych NFZ)



3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Voraxaze w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu może być klasyfikowany jako problem zdrowotny przynależny do Y14 i związany z ww. jednostkami chorobowymi wg klasyfikacji ICD-10.

Chłoniaki nieziarnicze

Klasyfikacja ICD-10¹: C83 Chłoniaki nieziarnicze

¹ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3> [dostęp: 17.08.2022].

3.1.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Chłoniak nieziarniczy (C83 C 83.0 C83.5, C83.9, C84.5, C85,7)

Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 11,0, natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła 45,6/100 tys. u obu płci.

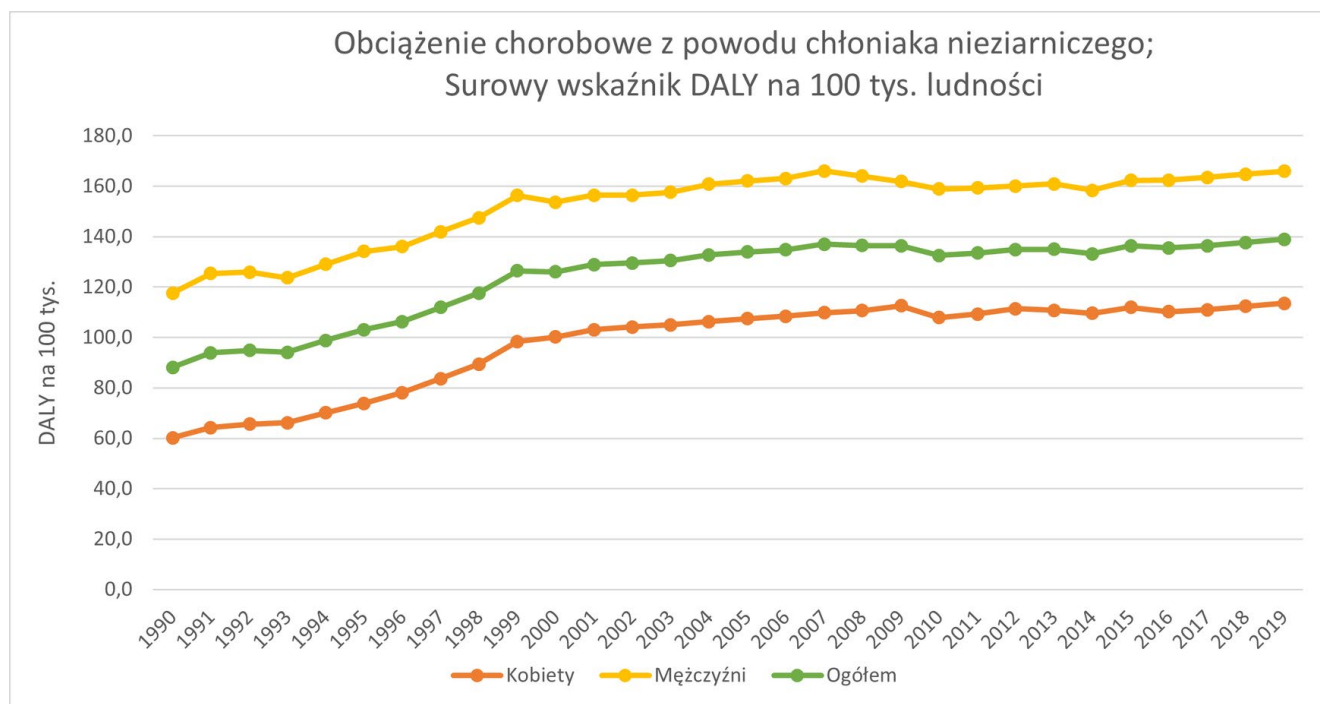
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years.*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 138,90 (117,45; 163,31);
 - Kobiety: 113,52 (90,50; 140,18);
 - Mężczyźni: 165,93 (133,44; 208,00);

W tym:

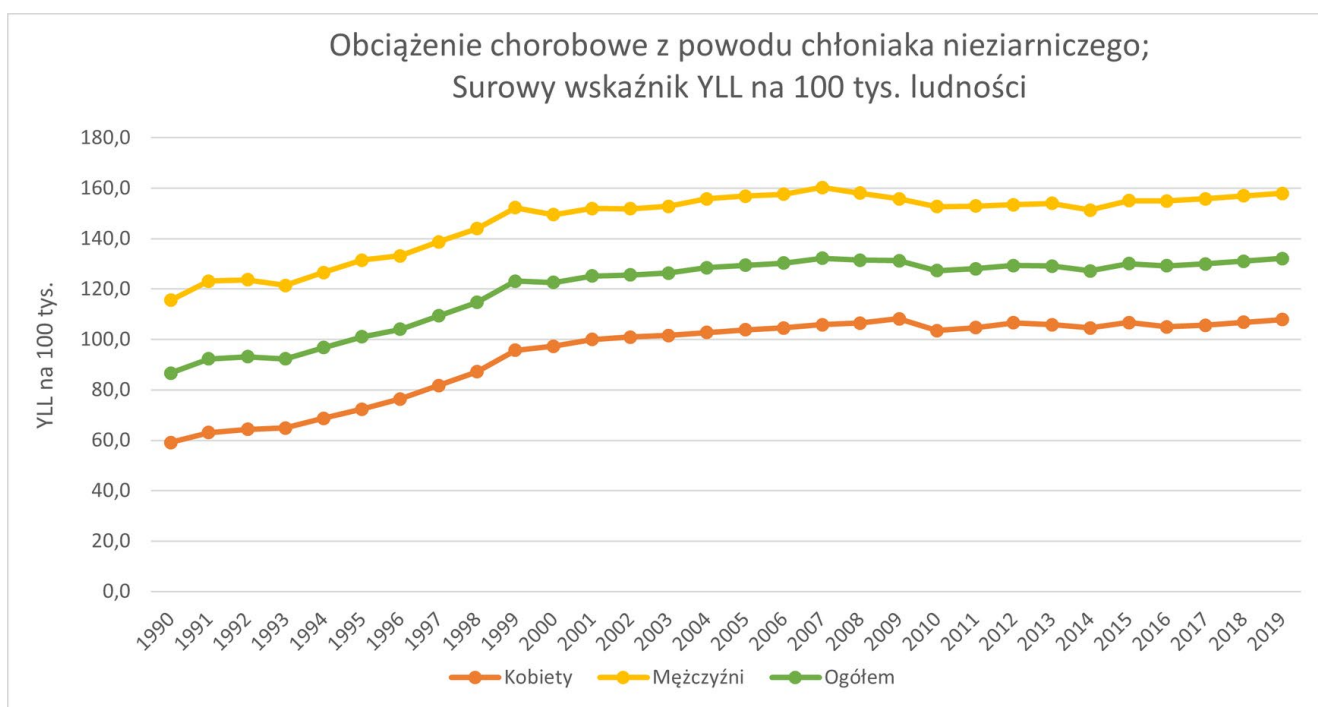
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost, YLL*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 132,09 (110,92; 156,05);
 - Kobiety: 107,84 (85,18; 134,06);
 - Mężczyźni: 157,92 (126,75; 200,80).

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



Rys 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].



Rys 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.22.2022].

Ostra białaczka limfatyczna (ALL)

Klasyfikacja ICD-10: C91.0

3.1.1.2 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 2,6 (2,0-3,2), natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0-C91.02, C91.2-C91.32, C91.6-C91.62) wynosiła 18,5/100 tys. u obu płci (13,9-23,5).

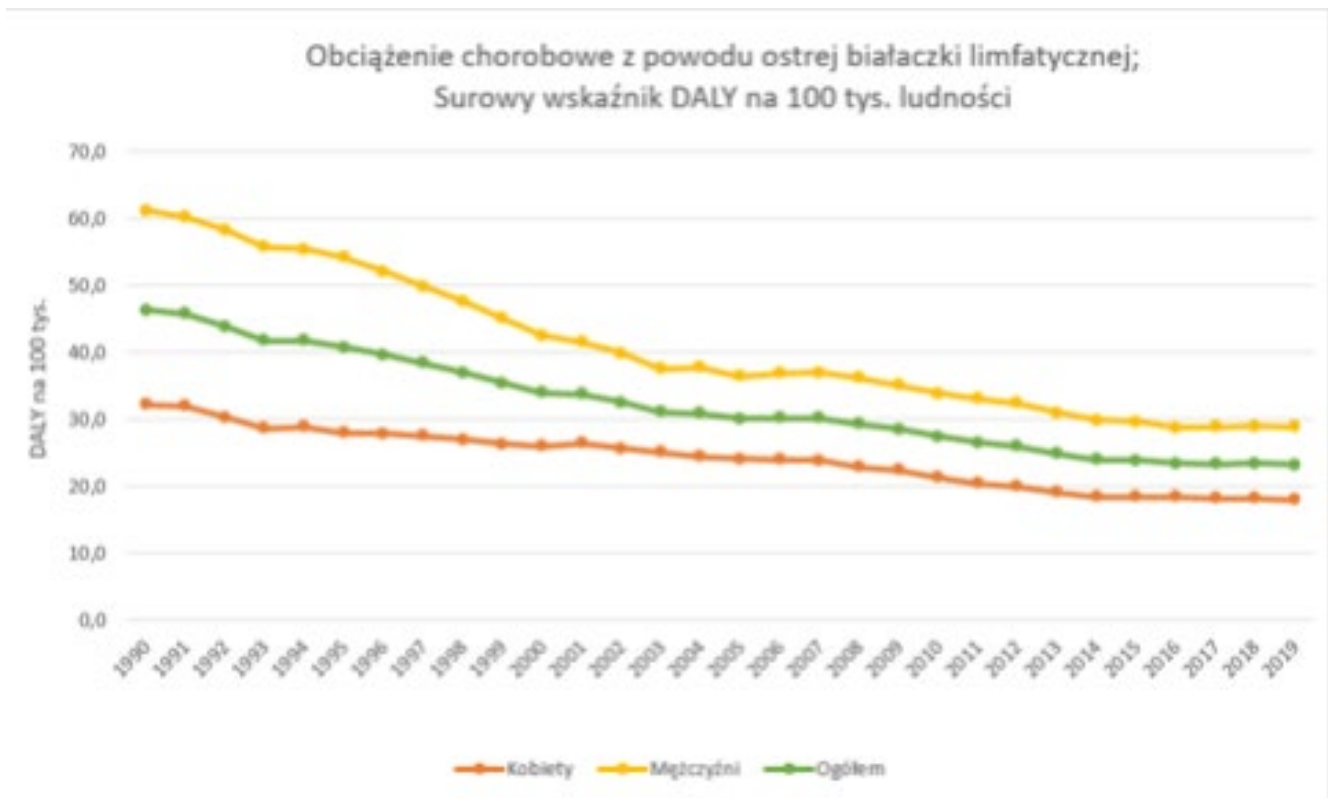
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 23,2 (19,1-27,0);
 - Kobiety: 18,0 (13,4-22,7)
 - Mężczyźni: 28,8 (22,1-35,3)

W tym:

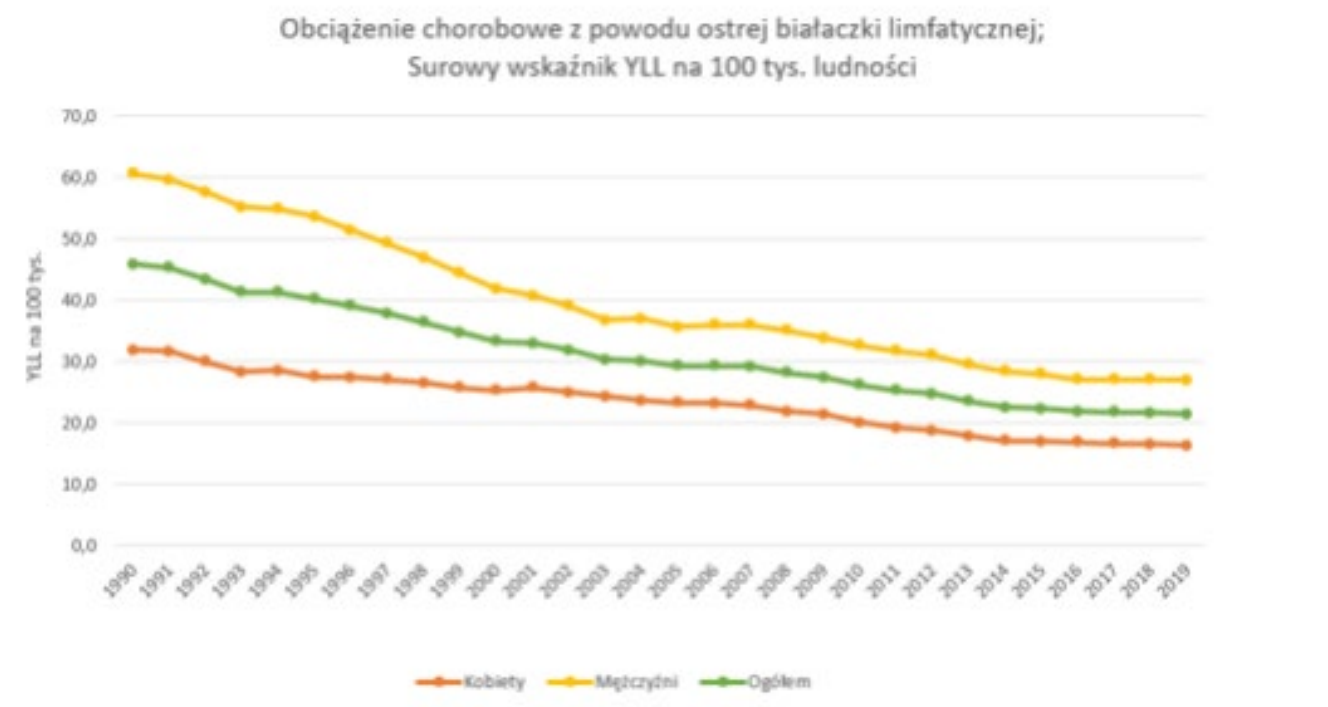
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 21,5 (17,6-25,1)
 - Kobiety: 16,3 (12,1-20,7)
 - Mężczyźni: 26,9 (20,4-33,4)

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



Rysunek 3. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.22.2022].



Rysunek 4. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.22.2022].

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji (IHME) raportem dot. globalnego obciążenia chorobami w 2019 r. wagi niesprawności dla poszczególnych wskaźników, które zostały oszacowane w zależności

od fazy choroby wynoszą odpowiednio od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka nieziarniczego, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. Średnie wagi niepełnosprawności w poszczególnych fazach, wraz z ich przedziałami ufności, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach chłoniaka nieziarniczego

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby | Opis stanu zdrowia | Waga niesprawności |
|------------------------|---|---|------------------------|
| Chłoniak nieziarniczny | Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa | Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze. | 0.288 (0.193-0.399) |
| | Nowotwór, przerzuty | Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze. | 0.451 (0.307-0.6) |
| | Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku. | 0.54 (0.377-0.687) |
| | Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków | Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności. | 0.049 (0.031-0.072) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym, ALL, CLL

| - | Kobiety | Mężczyźni | Ogółem |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Chłoniaki YLL [wartość bezwgl. (zakres)] | 21 380,01 (26 578,45; 16 888,59) | 29 387,02 (37 366,77; 23 585,92) | 50 767,03 (59 977,32; 42 631,98) |
| DALY [wartość bezwgl. (zakres)] | 22 507,28 (27 792,53; 17 943,27) | 30 878,09 (38 706,38; 24 832,17) | 53 385,37 (62 765,72; 45 140,17) |
| ALL - YLL [wartość bezwgl. (zakres)] | 3234,4 (2 395,8 - 4 104,6) | 5010,4 (3 787,6 - 6 221,0) | 8244,8 (6 759,9 - 9 651,8) |
| ALL - DALY [wartość bezwgl. (zakres)] | 3 565,6 (2 649,9 - 4 502,1) | 5 356,9 (4 115,0 - 6 573,1) | 8 922,5 (7 324,3-10 378,8) |
| CLL - YLL [wartość bezwgl. (zakres)] | 3 234,4 (2 395,8 - 4 104,6) | 5 010,4 (3 787,6 - 6 221,0) | 8 244,8 (6 759,9 - 9 651,8) |
| CLL - DALY [wartość bezwgl. (zakres)] | 3 565,6 (2 649,9 - 4 502,1) | 5 356,9 (4 115,0 - 6 573,1) | 5 356,9 (45 140,2 - 62 765,7) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].

PODSUMOWANIE

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w niektórych wskazaniach, w których terapia MTX jest w Polsce stosowana.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej z ChPL oraz badań rejestracyjnych

| Wskazanie ChPL | Kryteria kwalifikacji do badań rejestracyjnych (Badania 001,002,003,006) |
|---|---|
| Wskazanie do stosowania: Produkt leczniczy Voraxaze jest wskazany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u | Badanie 001 Kryteria włączenia: 1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, którzy otrzymywali HDMTX (>1 g/m ² powierzchni ciała podawany w infuzji w ciągu 24 |

| Wskazanie ChPL | Kryteria kwalifikacji do badań rejestracyjnych (Badania 001,002,003,006) |
|---|---|
| <p>dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.</p> <p>Przeciwwskazania:</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktoza • Trometamol • Cynku octan dwuwodny <p>Specjalne środki ostrożności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identyfikowalność <p>Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzież <p>Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 28 dni.</p> <p>Ważne jest, aby mierzyć wyjściowe stężenie MTX w osoczu i czynność nerek oraz kontynuować ich monitorowanie w trakcie leczenia dużymi dawkami MTX, jak opisano poniżej.</p> | <p>godzin) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), chłoniaka nieziarniczego lub guza łitego kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli ich stężenie w surowicy krwi wynosiło 1,5 g/m² powierzchni ciała.</p> <p>Pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi lub guzami łitymi kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli stężenie MTX w surowicy wynosiło</p> <ul style="list-style-type: none"> - >5 µmol/L 42 godziny lub później po rozpoczęciu infuzji MTX; lub - >1 µmol/L 42 godziny lub później od rozpoczęcia wlewu MTX wraz z niewydolnością nerek; lub - >0,4 µmol/L 48 godzin lub później po rozpoczęciu infuzji MTX wraz z niewydolnością nerek (niewydolność nerek definiowano jako stężenie kreatyniny w surowicy >1,5-krotność górnej granicy normy i (lub) oliguria (wydalanie moczu <500 mL/24 godziny pomimo odpowiedniego nawodnienia, stosowania leków moczopędnych i alkalizacji)]. <p>2. Pacjenci, u których wystąpiła oliguria i/lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5-krotności górnej granicy normy mogli zostać włączeni do badania wcześniej niż po 42 godzinach od rozpoczęcia wlewu MTX. Jeśli glukarpidaza była podana w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia wlewu MTX, MTX miał być natychmiast przerwany.</p> <p>3. Pacjenci z śródmiąższowym przedawkowaniem MTX (≥50 mg MTX) mogli być leczeni glukarpidazą po konsultacji z głównym badaczem. U pacjentów z przedawkowaniem MTX wewnątrzoponowego, należy rozważyć natychmiastowe usunięcie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) poprzez nakłucie lędźwiowe, perfuzję komorowo-lędźwiową lub ciągle drenaż CSF. Należało zastosować dodatkową alkalizację i ratunkową leukoworynę (LV), a także należało rozważyć terapię przeciwdrgawkową i deksametazonową.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci zostali wykluczeni z badania, w przypadku w ciąży lub karmienia piersią lub jeśli nie wyrazili świadomej zgody na udział w badaniu. 2. Pacjenci ze znaną nietolerancją produktów białkowych (anafilaksją) nie byli automatycznie wykluczani z badania, ale mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza/głównego badacza, z zachowaniem następujących środków ostrożności: <ul style="list-style-type: none"> - testy skórne przed podaniem glukarpidazy; - premedykacja ≥250 mg prednizolonu, lub jego odpowiednikiem; - gotowa dostępność adrenaliny, ekspandera osocza itp. - podanie glukarpidazy w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIT), a następnie obserwacja w OIT przez co najmniej 24 godziny. <p>Badanie 002</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie MTX w osoczu ≥10 µmol/L >42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub • Kreatynina w surowicy ≥1,5-krotność ULN lub CrCl ≤60 mL/m²/minutę i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, |

| Wskazanie ChPL | Kryteria kwalifikacji do badań rejestracyjnych (Badania 001,002,003,006) |
|----------------|--|
| | <p>które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia <p>Badanie 003</p> <p>Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ >42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub Kreatynina w surowicy $\geq 1,5$-krotność ULN lub CrCl $\leq 60 \text{ mL/m}^2/\text{minutę}$ i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia <p>Badanie 006</p> <p>Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ >42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub Kreatynina w surowicy $\geq 1,5$-krotność ULN lub CrCl $\leq 60 \text{ mL/m}^2/\text{minutę}$ i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL Voraxaze oraz EPAR Voraxaze

PODSUMOWANIE

Populacja określona w ChPL została zdefiniowana szerzej niż to wynika z kryteriów włączenia do badań. Zwraca uwagę, że w badaniach oceniano pacjentów leczonych HD MTX w kilku wybranych wskazaniach, które w ChPL nie zostały dookreślone na poziomie wskazania.

Sprawozdawane do NFZ dane o rozpoznaniach wskazują, że dominujące w leczeniu HD MTX wskazania są spójne ze wskazaniami sprawozdanymi do NFZ. Niemniej w ok. 3% przypadków sprawozdano HD MTX we wskazaniach innych niż dominujące.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.09.2022, aktualizację przeprowadzono dn. 03.01.2023. Odnaleziono 3 dokumenty. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Odnalezione wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2015 opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>RCEM NPIS</p> <p>Guideline on Antidote Availability for Emergency Departments</p> <p>UK 2021</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Glucarpidaza została ujęta w KATEGORII C – Leki przechowywane ponadregionalnie, leki te są przechowywane w ośmiu szpitalach w Anglii, a ich użycie jako antidotum powinno być zawsze omówione z NPIS lub Toksykologiem Klinicznym, który będzie mógł podać dane kontaktowe w celu zorganizowania dostawy tych odtrutek. • Leukoworyna została ujęta w KATEGORII A – Leki natychmiast dostępne w ED • Następujące leki powinny być natychmiast dostępne w ED lub w każdym miejscu, gdzie zatruci pacjenci są początkowo leczeni. Leki te powinny być przechowywane w wyznaczonym magazynie, który jest wyraźnie oznaczony wyłącznie do przechowywania antidotum. |
| <p>NICE</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Po uzyskaniu potwierdzenia od NHS England, że istniejąca polityka dostępna dla glukarpidazy zostanie zweryfikowana i zaktualizowana po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MA), decydenci stwierdzili, że ta technologia nie będzie przedmiotem oceny. |
| <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2022</p> <p>USA</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka limfoblastyczna: Należy rozważyć zastosowanie glukarpidazy u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności nerek i toksycznymi stężeniami metotreksatu w osoczu z opóźnionym klirensiem metotreksatu (stężenie metotreksatu w osoczu większe niż dwa odchylenia standardowe średniej stężenia metotreksatu w osoczu większe niż dwa odchylenia standardowe od średniej krzywej wydalania metotreksatu właściwej dla podanej dawki metotreksatu). podawanej). Folinian wapnia pozostaje składnikiem w leczeniu toksyczności metotreksatu i powinien być kontynuowany przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy. Należy jednak mieć świadomość że folinian wapnia jest substratem dla glukarpidazy i dlatego nie powinien być podawany w ciągu 2 godzin przed lub po podaniu glukarpidazy. • Nowotwory centralnego układu nerwowego: Chłoniaki CUN <p>Nowo zdiagnozowany przypadek chłoniaka CUN: Zalecanym leczeniem indukcyjnym jest schemat zawierający dużą dawkę metotreksatu. leczenie. W przypadku zaburzeń czynności nerek wywołanych przez metotreksat należy rozważyć zastosowanie glukarpidazy w celu wspomaganie klirensu.</p> <p>Dysfunkcja nerek wywołana terapią dużymi dawkami metotreksatu jest potencjalnie śmiertelnym stanem zagrożenia zdrowia z powodu zwiększonej toksyczności wynikającej z opóźnienia wydalania metotreksatu. Wczesna interwencja za pomocą glukarpidazy, rekombinowanego enzymu bakteryjnego, który zapewnia alternatywną wykazała skuteczność w szybkim zmniejszeniu stężenia metotreksatu w osoczu. stężenia metotreksatu w osoczu i zapobieganie ciężkiej toksyczności.</p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Osteosarcoma: W przypadku, gdy u pacjenta otrzymującego metotreksat w dużych dawkach występuje opóźniona eliminacja z powodu zaburzeń czynności nerek, zdecydowanie zaleca się stosowanie glukarpidazy. • Chłoniaki z komórek B: Leczenie wspomagające: Renal Dysfunction Associated with Methotrexate zmieniono na Management of Methotrexate Toxicity: Jeśli u pacjenta otrzymującego metotreksat w dużych dawkach występuje opóźniona eliminacja z powodu zaburzeń czynności nerek, zdecydowanie zaleca się stosowanie glukarpidazy, gdy: \diamond stężenie metotreksatu w osoczu jest o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia w osoczu określonego przez MTXPK.org lub \diamond stężenie metotreksatu w osoczu wynosi $> 30 \mu\text{M}$ w 36 godzinie, $>10 \mu\text{M}$ w 42 godzinie lub $5 \mu\text{M}$ w 48 godzinie. Optymalne podanie glukarpidazy następuje w ciągu 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. Podawanie leukoworyny należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy i powinna być podawana co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu glukarpidazy. |

PODSUMOWANIE

Według wytycznych RCEM i NPIS w pierwszej kolejności dostępnym lekiem powinien być folinian wapnia, a glukarpidaza powinna być zastosowana po konsultacji z toksykologiem oraz National Poison Information Service. Wytyczne NCCN zalecają zastosowanie glukarpidazy w przypadku pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu zaburzeń czynności nerek w leczeniu MTX w wysokich dawkach.

Wg wytycznych NCCN zastosowanie glukarpidazy w związku z terapią dużymi dawkami MTX jest zalecane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, chłoniakach CUN, chłoniakach z komórek B oraz w leczeniu kostniakomięsaka.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Lek Voraxaze nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: metody pozaustrojowe, takie jak hemodializa, hemodiafiltracja, hemodializa wysokoprzepływową, hemoperfuzja węglowa lub hemofiltracja, dializa otrzewnowa, transfuzja wymienna lub wymiana osocza są opcją leczenia u pacjentów z toksycznymi stężeniami MTX z powodu zaburzeń czynności nerek. Opcją terapeutyczną jest także folinian wapnia,
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: folinian wapnia,
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia² z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w programach lekowych brak
- w chemioterapii:
 - Levofolic we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:
 - w zmniejszaniu objawów toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci;
 - w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym.
 - Calcii folinate Sandoz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:
 - w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „leczenie ochronne folinianem wapnia”
 - jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 03.01.2023].

- w zakresie leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: metody pozaustrojowe, jak hemodializa, hemodiafiltracja, dializa otrzewnowa.

Tabela 6. Refundacja pochodnych i soli kwasu folinowego na dzień 1 stycznia 2023 r. w grupie limitowej 1093.0,

| Nazwa postać i dawka leku | Urzędowa cena zbytu (zł) | Cena hurtowa brutto (zł) | Wysokość limitu finansowania (zł) | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (zł) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml fiolka 4 ml | 56,16 | 58,97 | 58,98 | 0 |
| Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml fiolka 9 ml | 126,36 | 132,68 | 132,68 | 0 |
| Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml, fiolka 100 ml | 162,00 | 170,10 | 170,10 | 0 |
| Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml, fiolka 50 ml | 81,00 | 85,05 | 85,05 | 0 |

PODSUMOWANIE

Zgodnie z informacjami z EPAR, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatnymi opcjami alternatywnymi dla produktu leczniczego Voraxaze są pochodne kwasu folinowego.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W latach 2010-2022 leczenie HD MTX dotyczyło w Polsce średnio 373 pacjentów. Dominującymi chorobami nowotworowymi, z powodu których stosowano HD MTX obejmują chłoniaki nieziarnicze, ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz kostniakomięsaki.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Methotrexate and Folate Analogues”. W wynikach wyszukiwania nie odnaleziono innych produktów niż Voraxaze.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Analizą objęto dane sprawozdawcze za lata 2018-I półrocze 2022 r. (Wyniki przeskalowano na cały 2022 r.) dla produktu jednostkowego METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG oraz METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG udzielonych w ramach chemioterapii. Dane obejmowały unikalne nr PESEL, data udzielonego świadczenia, wartość podanych jednostek wraz kwotą refundacji oraz ICD-10 (rozpoznanie główne), dla którego zostało sprawozdane świadczenie.

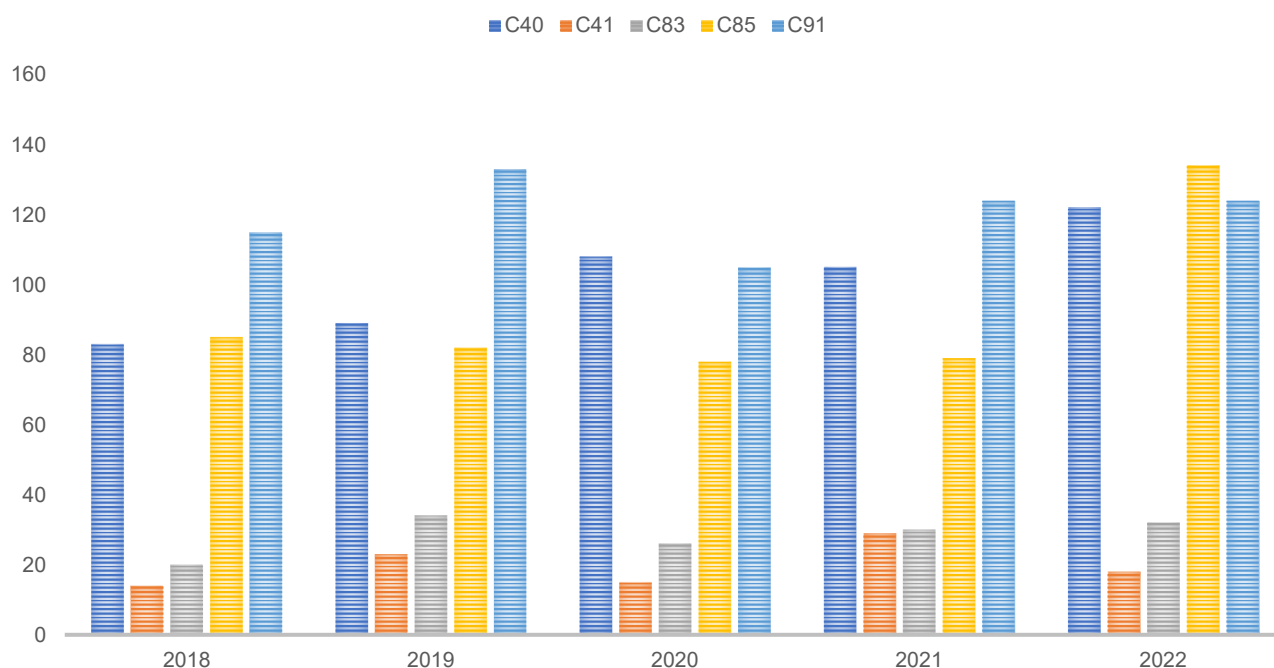
Wyodrębniono dane dla nr PESEL dla których sprawozdano chociaż raz jednorazową dawkę MTX 5 000 mg i wyższą oraz 1 tys. mg i wyższą. Przedstawiono również ogólną liczbę pacjentów, którzy stosowali MTX. Powyższe dane zostały przedstawione w podziale na lata po unikalnych nr PESEL.

Wg danych sprawozdawczych NFZ za okres MTX w wysokich dawkach był stosowany wraz z następującymi jednostkami chorobowymi określonymi kodami głównymi wg ICD-10:

- C13 – nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła
- C32 – nowotwór złośliwy krtani
- **C40 – nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn**
- **C41 - nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn o innym i nieokreślonym umiejscowieniu**
- C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
- C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich
- C50 – nowotwór złośliwy sutka
- C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej
- C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
- C71 – nowotwór złośliwy mózgu
- C78 – wtórne nowotwory złośliwe układu oddechowego i trawiennego
- C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
- **C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany**
- C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
- **C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego**
- C88 – złośliwe choroby immunoproliferacyjne
- **C91 – białaczka limfatyczna**
- C92 – białaczka szpikowa
- C94 – inne białaczki określonego rodzaju
- C96 – inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
- D14 – nowotwory niezłośliwe ucha środkowego i układu oddechowego
- D43 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze CUN
- D61 – inne niedokrwistości aplastyczne
- D64 – inne niedokrwistości
- D70 - agranulocytoza

- D72 – inne zaburzenia dotyczące krwinek białych

Wykres 2. Liczba pacjentów z najczęstszymi nowotworami złośliwymi leczonymi HD MTX w latach 2018-2022 (opracowanie własne na podstawie danych NFZ)



4.1.2. Wyniki oszacowań

- Szacowane nowe przypadki rocznie: 28
- Średnia liczba osób leczonych rocznie (5 najczęstszych rozpoznań): 361
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 361
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 361
- Szacowana populacja w drugim roku: 361

W przypadku uwzględnienia wskaźnika rozpowszechnienia choroby wg Oprhanet, wielkość populacji docelowej waha się od 380 osób do 3 420 osób. Oszacowana z 5 najczęstszych wskazań wielkość populacji jest zbliżona do dolnej granicy ww. wielkości populacji. Przy uwzględnieniu wszystkich sprawozdanych onkologicznych jednostek chorobowych wielkość populacji wyniesie 361.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opracowania dla leku Voraxaze wynosi 361 (wg NFZ).

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- Brakiem aktualnych statystyk dotyczących zachorowalności w ocenianych jednostkach chorobowych.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach. Wartość ta jest niższa niż szacowana na podstawie wskaźnika rozpowszechnienia. Jest natomiast spójna z szacowaną wielkością populacji niemieckiej (wg raportu G-BA), która maksymalnie ma wynieść ok. 440 pacjentów.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Voraxaze we wskazaniu: zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14 lutego 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|---|--|
| Populacja | dorośli i dzieci (w wieku 28 dni i starsi) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu | inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | Voraxaze (glucarpidase) | inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Komparator | bez ograniczeń | |
| Punkty końcowe | bez ograniczeń | |
| Typ badań | poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności | |
| Inne | <ul style="list-style-type: none">• badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów w języku polskim i angielskim, badania przeprowadzone na ludziach | <ul style="list-style-type: none">• publikacje w innych językach niż angielski i polski,• doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro |

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. Na podstawie informacji zawartych w EPAR, rekomendacjach HTA innych Agencji oraz przeglądu systematycznego wyodrębniono 5 badań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Voraxaze, badanie 01, 02, 03 (Buchen 2005), 06, pro012. Odnaleziono także dwie publikacje Schwartz 2007 oraz Svahn 2016. Publikację Svahn 2016 dotyczyła badania NCT01305655. Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|---|
| <p>PR001-CLN-001</p> <p>Typ badania:</p> <p>Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>bd</p> | <p>Prospektywne, otwarte, jednoramienne, nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie compassionate use</p> <p>Cel badania: ocena bezpieczeństwa i skuteczności glukarpidazy u pacjentów z upośledzonym klirensiem MTX z powodu niewydolności nerek wywołanej dożylnym podaniem HDMTX lub domięśniowym lub śródskórnym przedawkowaniem MTX.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Okres obserwacji: (10 sty. 2000 – 16 sier. 2003)</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <p>1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, którzy otrzymywali HDMTX (>1 g/m² powierzchni ciała podawany w infuzji w ciągu 24 godzin) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), chłoniaka nieziarniczego lub guza łitego kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli ich stężenie w surowicy krwi wynosiło 1,5 g/m² powierzchni ciała.</p> <p>Pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi lub guzami litymi kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli stężenie MTX w surowicy wynosiło</p> <p>- >5 $\mu\text{mol/L}$ 42 godziny lub później po rozpoczęciu infuzji MTX; lub</p> <p>- >1 $\mu\text{mol/L}$ 42 godziny lub później od rozpoczęcia wlewu MTX wraz z niewydolnością nerek; lub</p> <p>- $>0,4$ $\mu\text{mol/L}$ 48 godzin lub później po rozpoczęciu infuzji MTX wraz z niewydolnością nerek (niewydolność nerek definiowano jako stężenie kreatyniny w surowicy $>1,5$-krotność górnej granicy normy i (lub) oliguria (wydalanie moczu <500 mL/24 godziny pomimo odpowiedniego nawodnienia, stosowania leków moczopędnych i alkalizacji)].</p> | <p>Interwencja:</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej pojedynczą dawkę 50 U/kg glukarpidazy podawaną w postaci wstrzyknięcia dożylnego w ciągu 5 minut. Pacjenci, u których stężenie MTX w surowicy (metodą oznaczenia miejscowego) było większe niż 0,1 $\mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub później po podaniu glukarpidazy, mogli otrzymać dodatkową dawkę glukarpidazy 50 U/kg za zgodą głównego badacza</p> <p>Komparator: Brak</p> | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotne klinicznie zmniejszenie (CIR) stężenia MTX w surowicy na podstawie oznaczenia HPLC w laboratorium centralnym. Uznawano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli stężenie MTX w surowicy we wszystkich próbkach uzyskanych po pierwszej dawce glukarpidazy wynosiło ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$ Czas od pierwszej dawki glukarpidazy do pierwszego stężenia MTX w centralnym laboratorium HPLC ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$ przy czym wszystkie kolejne centralne stężenia HPLC MTX ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$ obliczono dla wszystkich pacjentów. <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|--------------------------|---|
| | | <p>2. Pacjenci, u których wystąpiła oliguria i/lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5-krotności górnej granicy normy mogli zostać włączeni do badania wcześniej niż po 42 godzinach od rozpoczęcia wlewu MTX. Jeśli glukarpidaza była podana w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia wlewu MTX, MTX miał być natychmiast przerwany.</p> <p>3. Pacjenci z śródmiaższowym przedawkowaniem MTX (≥ 50 mg MTX) mogli być leczeni glukarpidazą po konsultacji z głównym badaczem. U pacjentów z przedawkowaniem MTX wewnątrzoponowego, należy rozważyć natychmiastowe usunięcie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) poprzez nakłucie lędźwiowe, perfuzję komorowo-lędźwiową lub ciągły drenaż CSF. Należało zastosować dodatkową alkalizację i ratunkową leukoworynę (LV), a także należało rozważyć terapię przeciwdrgawkową i deksametazonową.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>1. Pacjenci zostali wykluczeni z badania, w przypadku w ciąży lub karmienia piersią lub jeśli nie wyrazili świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p>2. Pacjenci ze znaną nietolerancją produktów białkowych (anafilaksja) nie byli automatycznie wykluczani z badania, ale mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza/głównego badacza, z zachowaniem następujących środków ostrożności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - testy skórne przed podaniem glukarpidazy; - premedykacja ≥ 250 mg prednizolonu, lub jego odpowiednikiem; - gotowa dostępność adrenaliny, ekspandera osocza itp. | | <ul style="list-style-type: none"> • stężenie MTX w surowicy (na podstawie centralnego i lokalnego oznaczenia HPLC); • odbicie stężenia MTX w surowicy (na podstawie centralnego oznaczenia HPLC); • ocena czynności nerek (badanie w lokalnym laboratorium); • ocena stężenia kreatyniny w surowicy: zmierzonego klirensu kreatyniny i obliczonego klirensu kreatyniny. <p>Chociaż wspomniano w protokole, dane dotyczące oznaczania poziomów i metabolitów leukoworyny (LV) oraz metabolitów MTX w moczu, nie były analizowane ze względu na niewystarczającą rejestrację takich danych. Dane dotyczące przeciwciał dla tego badania zostały zarejestrowane; dane te nie zostały jednak zgłoszone i przeanalizowane w niniejszym raporcie, ponieważ zastosowana metoda była niewystarczająco czuła i/lub specyficzna, aby uznać ją za wiarygodną.</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|---|
| | | <p>- podanie glukarpidazy w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIT), a następnie obserwacja w OIT przez co najmniej 24 godziny.</p> <p>W protokole nie określono warunków wycofania pacjentów z badania.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Ogółem: 70 (28 – laboratorium centralne, 42 – laboratorium regionalne)</p> | | |
| <p>Study PR001-CLN-002</p> <p>Typ badania:</p> <p>Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>bd</p> | <p>Prospektywne, otwarte, nierandomizowane, wieloośrodkowe, compassionate-use</p> <p>Ogólnym celem badania było określenie skuteczności glukarpidazy lub kombinacji glukarpidazy i tymidyny w ratowaniu pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, dysfunkcją nerek.</p> <p>Szczegółowe cele badania, opisane w oryginalnym protokole NCI, były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie przydatności połączenia glukarpidazy i LV z dodatkiem lub bez dodatku | <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ >42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub ○ Kreatynina w surowicy $\geq 1,5$-krotność ULN lub $\text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/m}^2/\text{minutę}$ i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Ogółem: 272 (84 – laboratorium centralne, 188 – laboratorium regionalne)</p> | <p>Interwencja:</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej pojedynczą dawkę 50 U/kg glukarpidazy podawaną w postaci wstrzyknięcia dożylnego w ciągu w ciągu 5 minut. Pacjenci, u których stężenie MTX w surowicy (metodą oznaczenia miejscowego) było większe niż $0,1 \mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub później po podaniu glukarpidazy, mogli otrzymać dodatkową dawkę glukarpidazy 50 U/kg za zgodą głównego badacza</p> <p>Komparator: Brak</p> | <p><u>Pierwszorzędowym punktem końcowym</u> skuteczności był odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotne zmniejszenie (CIR) stężenia MTX w osoczu na podstawie testu HPLC w centralnym laboratorium.</p> <p>Uznawano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli stężenie MTX w osoczu we wszystkich próbkach uzyskanych po pierwszej dawce glukarpidazy wynosiło $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie MTX (centralne oznaczenie HPLC i przez oznaczenie miejscowe) i procentową zmianę od linii podstawowej w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|--|-----------|--------------------------|--|
| | <p>tymidyny u pacjentów z opóźnionym wydalaniem MTX w następstwie zaburzeń czynności nerek;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie farmakokinetyki (PK) MTX i metabolitów MTX po zastosowaniu glukarpidazy; • Ocena odpowiedzi immunologicznej na glukarpidazę u pacjentów leczonych 1 lub więcej dawkami tego enzymu. <p>Okres obserwacji: Listopad 1993 - Maj 2004</p> | | | <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR (tj. wszystkie lokalne laboratoryjne stężenia MTX w osoczu wynosiły $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ po pierwszej dawce glukarpidazy), oraz odsetek pacjentów, u których wszystkie miejscowe laboratoryjne stężenia MTX $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ więcej niż 1 dzień po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu MTX w tym samym dniu kalendarzowym co pierwsza dawka glukarpidazy) i ponad 2 dni po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu stężeń MTX w tym samym dniu kalendarzowym i dniu kalendarzowym po podaniu glukarpidazy); • Odbicie stężeń MTX (centralne oznaczenie HPLC), zdefiniowane jako pacjenci, którzy mieli MTX, które spełniały kryteria odbicia (tj. stężenie MTX po glukarpidazie w czasie t_n było >2 razy większe od stężenia nadiru po glukarpidazie MTX przed czasem t_n, a wzrost stężenia MTX w czasie t_n w stosunku do nadiru przed t_n wynosiło $>1 \mu\text{mol/L}$);- Stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem MTX i na linii podstawowej oraz w wybranych punktach |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; oraz glukarpidazie; zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po pierwszej dawce glukarpidazie; oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do zdrowia, oraz czas do powrotu do zdrowia z stopnia 2 i wyższego CTCAE do stopnia 0 lub stopnia 1 od rozpoczęcia podawania MTX, pierwszej dawki glukarpidazy i maksymalnej wartości sCr.</p> |
| <p>Study PR001-CLN-003</p> <p>Buchen 2005</p> <p>Typ badania:</p> <p>Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>bd</p> | <p>Prospektywne, otwarte, nierandomizowane, wielośrodkowe, compassionate-use emergency-use</p> <p>Ogólnym celem badania było określenie skuteczności glukarpidazy lub kombinacji glukarpidazy i tymidyny w ratowaniu pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ > 42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub ○ Kreatynina w surowicy $\geq 1,5$-krotność ULN lub CrCl $\leq 60 \text{ mL/m}^2/\text{minutę}$ i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX. | <p>Interwencja:</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej pojedynczą dawkę 50 U/kg glukarpidazy podawaną w postaci wstrzyknięcia dożylnego w ciągu w ciągu 5 minut. Pacjenci, u których stężenie MTX w surowicy (metodą oznaczenia miejscowego) było większe niż 0,1 $\mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub później</p> | <p><u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> skuteczności był odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotne zmniejszenie (CIR) stężenia MTX w osoczu na podstawie testu HPLC w centralnym laboratorium.</p> <p>Uznawano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli stężenie MTX w osoczu we wszystkich próbkach uzyskanych po pierwszej dawce glukarpidazy wynosiło</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|--|---|---|--|
| | <p>zaburzeń czynności nerek, dysfunkcją nerek.</p> <p>Szczegółowe cele badania, opisane w oryginalnym protokole NCI, były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie przydatności połączenia glukarpidazy i LV z dodatkiem lub bez dodatku tymidyny u pacjentów z opóźnionym wydalaniem MTX w następstwie zaburzeń czynności nerek; • Badanie farmakokinetyki (PK) MTX i metabolitów MTX po zastosowaniu glukarpidazy; • Ocena odpowiedzi immunologicznej na glukarpidazę u pacjentów leczonych 1 lub więcej dawkami tego enzymu. <p>Okres obserwacji: bd</p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Ogółem: 88 (30 – laboratorium centralne i 58 – laboratorium regionalne) wg EPAR</p> <p>Ogółem 82 pacjentów wg publikacji Buchen 2005</p> | <p>po podaniu glukarpidazy, mogli otrzymać dodatkową dawkę glukarpidazy 50 U/kg za zgodą głównego badacza</p> <p>Komparator: Brak</p> | <p>≤1 µmol/L.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie MTX (centralne oznaczenie HPLC i przez oznaczenie miejscowe) i procentową zmianę od linii podstawowej w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR (tj. wszystkie lokalne laboratoryjne stężenia MTX w osoczu wynosiły ≤1 µmol/l po pierwszej dawce glukarpidazy), oraz odsetek pacjentów, u których wszystkie miejscowe laboratoryjne stężenia MTX ≤1 µmol/L więcej niż 1 dzień po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu MTX w tym samym dniu kalendarzowym co pierwsza dawka glukarpidazy) i ponad 2 dni po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu stężeń MTX w tym samym dniu kalendarzowym i dniu kalendarzowym po podaniu glukarpidazy); <p>Odbicie stężeń MTX (centralne oznaczenie HPLC), zdefiniowane jako pacjenci,</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|---|
| | Marzec 1997-Marzec 2002 | | | którzy mieli MTX, które spełniały kryteria odbicia (tj. stężenie MTX po glukarpidazie w czasie tn było >2 razy większe od stężenia nadiru po glukarpidazie MTX przed czasem tn, a wzrost stężenia MTX w czasie tn w stosunku do nadiru przed tn wynosiło >1 µmol/L);- Stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem MTX i na linii podstawowej oraz w wybranych punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; oraz glukarpidazie; zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po pierwszej dawce glukarpidazie; oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do zdrowia, oraz czas do powrotu do zdrowia z stopnia 2 i wyższego CTCAE do stopnia 0 lub stopnia 1 od rozpoczęcia podawania MTX, pierwszej dawki glukarpidazy i maksymalnej wartości sCr. |
| Study PR001-CLN-006 Typ badania: | Prospektywne, otwarte, nierandomizowane, wieloośrodkowe, compassionate-use Ogólnym celem badania było określenie | Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, którzy byli narażeni na zagrażającą życiu toksyczność po • Podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX, określonej przez: ◦ stężenie MTX w osoczu ≥ 10 µmol/L >42 godziny od rozpoczęcia wlewu MTX; lub | Interwencja: Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej pojedynczą dawkę 50 U/kg glukarpidazy podawaną w postaci wstrzyknięcia dożylnego w ciągu w ciągu 5 minut. Pacjenci, | <u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> skuteczności był odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotne zmniejszenie (CIR) stężenia MTX w osoczu na podstawie testu HPLC w centralnym laboratorium. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|---|
| <p>Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>bd</p> | <p>skuteczności glukarpidazy lub kombinacji glukarpidazy i tymidyny w ratowaniu pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, dysfunkcją nerek.</p> <p>Szczegółowe cele badania, opisane w oryginalnym protokole NCI, były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie przydatności połączenia glukarpidazy i LV z dodatkiem lub bez dodatku tymidyny u pacjentów z opóźnionym wydalaniem MTX w następstwie zaburzeń czynności nerek; • Badanie farmakokinetyki (PK) MTX i metabolitów MTX po zastosowaniu glukarpidazy; • Ocena odpowiedzi immunologicznej na glukarpidazę u pacjentów leczonych 1 lub więcej dawkami tego enzymu. | <p>o Kreatynina w surowicy $\geq 1,5$-krotność ULN lub CrCl ≤ 60 mL/m²/minutę i opóźnione wydalanie MTX udokumentowane pomiarami stężenia MTX w osoczu, które były ≥ 2 SD powyżej średniej co najmniej 12 godzin po podaniu MTX.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie istniały zdefiniowane a priori specyficzne kryteria wykluczenia <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Ogółem: 161 (27 – laboratorium centralne 134 – laboratorium regionalne)</p> | <p>u których stężenie MTX w surowicy (metodą oznaczenia miejscowego) było większe niż 0,1 $\mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub później po podaniu glukarpidazy, mogli otrzymać dodatkową dawkę glukarpidazy 50 U/kg za zgodą głównego badacza</p> <p>Komparator: Brak</p> | <p>Uznawano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli stężenie MTX w osoczu we wszystkich próbkach uzyskanych po pierwszej dawce glukarpidazy wynosiło $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie MTX (centralne oznaczenie HPLC i przez oznaczenie miejscowe) i procentową zmianę od linii podstawowej w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR (tj. wszystkie lokalne laboratoryjne stężenia MTX w osoczu wynosiły $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ po pierwszej dawce glukarpidazy), oraz odsetek pacjentów, u których wszystkie miejscowe laboratoryjne stężenia MTX $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ więcej niż 1 dzień po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu MTX w tym samym dniu kalendarzowym co pierwsza dawka glukarpidazy) i ponad 2 dni po podaniu glukarpidazy (tj. po wyłączeniu stężeń MTX w tym samym dniu kalendarzowym i dniu |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------------|---|--------------------|--------------------------|---|
| | <p>Okres obserwacji:</p> <p>Czerwiec 2004-Kwiecień 2007</p> | | | <p>kalendarzowym po podaniu glukarpidazy);</p> <p>Odbicie stężeń MTX (centralne oznaczenie HPLC), zdefiniowane jako pacjenci, którzy mieli MTX, które spełniały kryteria odbicia (tj. stężenie MTX po glukarpidazie w czasie t_n było >2 razy większe od stężenia nadiru po glukarpidazie MTX przed czasem t_n, a wzrost stężenia MTX w czasie t_n w stosunku do nadiru przed t_n wynosiło >1 $\mu\text{mol/L}$);- Stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem MTX i na linii podstawowej oraz w wybranych punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy; oraz glukarpidazie; zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktach czasowych po pierwszej dawce glukarpidazie; oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do zdrowia, oraz czas do powrotu do zdrowia z stopnia 2 i wyższego CTCAE do stopnia 0 lub stopnia 1 od rozpoczęcia podawania MTX, pierwszej dawki glukarpidazy i maksymalnej wartości sCr.</p> |
| Schwartz 2007 | Jednoramiennie badanie, wielośrodkowe | Kryteria włączenia | Interwencja: | <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Stężenie MTX |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|---|--|--|--|
| <p>Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) Intervention in Adult and Elderly Cancer Patients with Renal Dysfunction</p> <p>and Delayed Methotrexate Elimination After High-Dose Methotrexate Therapy</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>bd</p> | <p>Badanie prowadzone w Niemczech. Do realizacji badania zaproszono 110 ośrodków.</p> | <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci otrzymujący MTX w dawce 1 g/m² powierzchni ciała (BSA) z powodu guza łitego lub nowotworu układu krwiotwórczego stężenie MTX w surowicy (sMTX) pozostawało na poziomie 5 mol/l w ciągu 42 godzin od rozpoczęcia terapii MTX. Pacjenci z niewydolnością nerek (kreatynina w surowicy [ang. [sCrea] 1,5 górnej granicy normy i (lub) oliguria) jeśli niewydolność wystąpiła 42 godziny po rozpoczęciu terapii MTX lub sMTX pozostawało na poziomie 1 mol/l w ciągu 42 godziny lub 0,4 mol/l w 48 godzin po rozpoczęciu terapii MTX. <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Nie opisano</p> | <p>Glucarpidase IV w dawce 50 j./kg w 5-minutowym wlewie</p> <p>Opcjonalnie:</p> <p>Druga dawka glucarpidase dla pacjentów ze stężeniem MTX > 0.1 μmol/l ≥24 godz. po pierwszym podaniu.</p> <p>Dodatkowo:</p> <p>przyjmowanie płynów i.v. 3 l/m² BSA w ciągu 24 godzin, pH moczu 7, leukoworyna) zalecano do czasu zmniejszenia stężenia sMTX do 0,1 mol/l dwukrotnie w ciągu 24 godzin. Pacjenci z sMTX 5 mol/l otrzymywali 15-75 mg/m² BSA leukoworyny i.v. co 6 godzin, zgodnie z wcześniej opublikowanym schematem dawkowania. Pacjenci z sMTX 5 mol/l otrzymywali dawki leukoworyny w następujący sposób: leukoworyna (mg) sMTX (mol/l) masa ciała (kg). Decyzje o powtórnym leczeniu</p> | <ul style="list-style-type: none"> Stężenie DAMPA Stężenie kreatyniny Hemodializa, hemoperfuzja lub hemofiltracja <p>Dodatkowo</p> <ul style="list-style-type: none"> Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności nerek indukowanej HD MTX Immunogenność Zdarzenia niepożądane |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|---|
| | | | glukarpidazą i ratowaniu leukoworyną były oparte na teście immunologicznym. | |
| <p>PR001-CLN-pro012 NCT00634322</p> <p>High Dose Methotrexate With Leucovorin Rescue With or Without Glucarpidase in Osteosarcoma</p> <p>PR001-CLN-pro012</p> <p>Źródło finansowania: BTG International Inc.</p> | <p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, II fazy, compassionate use</p> <p>Czas trwania badania: 10.2008-04.2009</p> <p>Badanie zakończone z powodu braku kwalifikacji pacjentów do badania</p> | <p>Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 8-50 lat 2. Osteosarcoma 3. Kwalifikacja do kolejnych 2 cykli HDMTX-LV <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wcześniejsze podawanie glukarpidazy 2. progresja choroby podczas poprzedniego leczenia MTX <p>Liczba pacjentów N=7</p> | <p>Interwencja A: HD MTX + glucarpidase, następnie placebo</p> <p>Glucarpidase IV w dwóch dawkach w 24-godz. odstępie czasowym</p> <p>Komparator (B) HD MTX + Placebo następnie GLU</p> <p>Interwencja C: Compassionate use GLU</p> <p>Do grupy A i B dodawano leukoworynę</p> | <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotny: udane przejście do kolejnego cyklu chemioterapii w zaplanowanym czasie • Skorygowany: Pacjenci przechodzący do następnego cyklu chemioterapii <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|---|
| <p>NCT01305655</p> <p>Svahn 2016</p> <p>Glucarpidase Effect on Severe Delayed HDM-clearance in Children Treated With High-dose Mtx in ALL (NOPHOCPG2)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology</p> | <p>Jednoramiennie, otwarte badanie 3 fazy, wieloośrodkowe</p> <p>Czas trwania badania: 07.2008-12.2014</p> | <p>Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 1-18 r. ż. 2. Opóźnione oczyszczanie MTX i dysfunkcja nerek podczas leczenia HD MTX w badaniu NOPHO ALL-2008 <p>Kryteria wykluczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza reakcja anafilaktyczna na glukarpidazy 2. Cięża <p>Liczba pacjentów</p> <p>N=47 (3,7% pacjentów z populacji 1286 ALL)</p> | <p>Interwencja</p> <p>Glukarpidaza w dawce 50 j/kg, jeśli 24-godzinny poziom MTX wynosi >250 µM, 36-godzinny poziom >30 µM lub 42-godzinny poziom >10 µM wraz z obniżoną funkcją nerek,</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Porównywanie z grupą pacjentów w stanie klinicznym z wartościami parametrów tuż poniżej wartości progowych</p> | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba uczestników z niepożądanymi zdarzeniami po leczeniu HD-MTX w badaniu NOPHO ALL-2008 jako miara toksycznego stężenia MTX we krwi, nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, zapalenia błon śluzowych, czasu eliminacji MTX i trwałego uszkodzenia nerek <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • Śmiertelność ze wszystkich przyczyn • Poważne zdarzenia niepożądane • Pozostałe zdarzenia niepożądane |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Voraxaze, str. 48–131 oraz przeglądu systematycznego

Charakterystyka badań

Badanie 001

- Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności glukarpidazy u pacjentów z upośledzonym klirensiem MTX z powodu niewydolności nerek wywołanej MTX po dożylnym podaniu HD MTX lub u pacjentów z przedawkowaniem MTX podawanego dożylnie.
- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu 001 z udziałem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), ALL lub guzem litym.
- Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w wieku ≥ 18 lat.
- Spośród 70 pacjentów, których otrzymało produkt leczniczy Voraxaze.
- Leczenie obejmowało podanie co najmniej pojedynczej dawki glukarpidazy 50 U/kg we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu 5 minut. Pacjenci, u których stężenie MTX w surowicy było większe niż 0,1 $\mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub później po podaniu glukarpidazy, mogli otrzymać dodatkową dawkę glukarpidazy 50 U/kg. Wymagano, aby pacjenci otrzymali HDMTX przed podaniem glukarpidazy. Po podaniu glukarpidazy, stosowano dożylne nawodnienie, odpowiednią diurezę, alkalizację moczu oraz LV.
- Skuteczność była oceniana na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli CIR (ang. *Clinically Important Reduction*), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Czas obserwacji wynosił 19,9 miesiąca (zakres: od 0,2 do 45,2 miesiąca).

Badanie 002

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w prospektywnym, otwartym, jednoramiennym, nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniu, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność glukarpidazy u pacjentów doświadczających indukowanej HDMTX, nefrotoksyczności i opóźnionego wydalania MTX.
- Do badania kwalifikowano pacjentów w każdym wieku, jeśli byli zagrożeni zagrażającą życiu toksycznością po podaniu MTX wtórnie do opóźnionej eliminacji MTX.
- Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność wyniosła 272 osoby.
- Leczenie obejmowało podanie glukarpidazy w dawce 50 U/kg podawanej dożylnie w ciągu 5 minut. Strategie dawkowania glukarpidazy zmieniały się w trakcie trwania badania. Schematy leczenia obejmowało 3 dawki glukarpidazę w odstępach 4-godzinnych, 2 dawki podawane w odstępie 24 godzin lub dodatkowe dawki w zależności od stężenia MTX w osoczu. Po lutym 2002 roku maksymalna dawka glukarpidazy została ograniczona do 2000 U. Po podaniu glukarpidazy pacjenci mieli kontynuować leczenie z nawodnieniem dożylnym, alkalizacją moczu i LV.
- Ogólnym celem badania było określenie skuteczności glukarpidazy lub kombinacji glukarpidazy i tymidyny w ratowaniu pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu zaburzeń czynności nerek.

Badanie 003 (Buchen 2005)

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w otwartym, w prospektywnym, otwartym, jednoramiennym, nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniu w populacji pacjentów, którzy doświadczali opóźnionej eliminacji MTX w związku z zaburzeniem czynności nerek po podaniu MTX.
- Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w każdym wieku.
- Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność wyniosła 88.
- Leczenie obejmowało podanie GLU w dawce 50 U/kg IV w ciągu 5 minut. Pacjenci, u których wystąpił większy niż 1 logarytmiczny spadek od linii podstawowej stężenia MTX w surowicy po podaniu GLU i u których stężenie MTX w osoczu $>1 \mu\text{mol/l}$ mogli otrzymać dodatkowe dawki glukarpidazy za zgodą głównego badacza. Stosowano LV, nawodnienie dożylne i alkalizację moczu. W celu uniknięcia

potencjalnej interakcji pomiędzy LV a GLU, LV była podawana 4 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu GLU.

- Celem tego badania było określenie przydatności pojedynczej dawki glukarpidazy u pacjentów z opóźnionym wydalaniem MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, zbadanie farmakokinetyki (PK) MTX po podaniu GLU, (PK) MTX po ratunkowym podaniu glukarpidazy oraz ocena odpowiedzi immunologicznej na GLU u pacjentów leczonych jedną lub więcej dawkami GLU.

Badanie 006

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu.
- Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w każdym wieku. Pacjenci z osteosarcoma byli kwalifikowani, jeśli mieli stężenie MTX w osoczu $>50 \mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub $>5 \mu\text{mol/L}$ 48 godzin od rozpoczęcia MTX infuzji lub o stężenie MTX w osoczu >2 SD powyżej średniej krzywej eliminacji MTX w >12 godzin po podaniu MTX i nieprawidłowa czynność nerek określona przez >2 -krotne zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej (przed podaniem MTX) stężenia kreatyniny w surowicy. Wszyscy inni pacjenci byli kwalifikowani, jeśli mieli: stężenie MTX w osoczu $>10 \mu\text{mol/L}$ 42 godziny lub więcej po rozpoczęciu infuzji MTX lub stężenie MTX w osoczu >2 SD powyżej średniej krzywej eliminacji MTX co najmniej 12 godzin po MTX i nieprawidłową czynność nerek określoną przez stężenie kreatyniny w surowicy $>1,5$ x górnej granicy normy lub (klirens kreatyniny $<1,5$ x górna granica normy) lub (klirens kreatyniny <60 mL/minutę w ciągu co najmniej 12 godzin po podaniu MTX).
- Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność wyniosła 188.
- Leczenie obejmowało podanie GLU podawanej IV w ciągu 5 minut. Pacjenci ze stężeniem MTX w osoczu $>100 \mu\text{M}$ bezpośrednio przed podaniem glukarpidazy kwalifikowali się do otrzymania drugiej dawki glukarpidazy. Wymagano, aby pacjenci otrzymywali metotreksat w dużej dawce (HDMTX) przed podaniem GLU. Po podaniu GLU pacjenci mieli kontynuować leczenie za pomocą dożylnego nawodnienia, alkalizacji moczu i LV.
- Głównym celem tego badania było potwierdzenie skuteczności glukarpidazy poprzez ocenę stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU, przy jednoczesnym zapewnieniu dostępu do GLU w ramach CU, u których występuje toksyczność MTX i którzy nie mają innego leczenia.

Schwartz 2007

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu.
- Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku od 18 do 78 r.ż. (mediana 54) z ALL, Chłoniakiem, w tym chłoniakiem OUN, osteosarcoma i guzem zarodkowym.
- Pacjenci z osteosarcoma byli kwalifikowani, jeśli mieli stężenie MTX w osoczu $>50 \mu\text{mol/L}$ 24 godziny lub $>5 \mu\text{mol/L}$ 48 godzin od rozpoczęcia MTX infuzji lub o stężenie MTX w osoczu >2 SD powyżej średniej krzywej eliminacji MTX w >12 godzin po podaniu MTX i nieprawidłowa czynność nerek określona przez >2 -krotne zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej (przed podaniem MTX) stężenia kreatyniny w surowicy. Wszyscy inni pacjenci byli kwalifikowani, jeśli mieli: stężenie MTX w osoczu $>10 \mu\text{mol/L}$ 42 godziny lub więcej po rozpoczęciu infuzji MTX lub stężenie MTX w osoczu >2 SD powyżej średniej krzywej eliminacji MTX co najmniej 12 godzin po MTX i nieprawidłową czynność nerek określoną przez stężenie kreatyniny w surowicy $>1,5$ x górnej granicy normy lub (klirens kreatyniny $<1,5$ x górna granica normy) lub (klirens kreatyniny <60 mL/minutę w ciągu co najmniej 12 godzin po podaniu MTX).
- Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność wyniosła 43.
- Leczenie obejmowało podanie GLU IV w ciągu 5 minut. Pacjenci ze stężeniem MTX w osoczu $>100 \mu\text{M}$ bezpośrednio przed podaniem glukarpidazy kwalifikowali się do otrzymania drugiej dawki glukarpidazy. Wymagano, aby pacjenci otrzymywali metotreksat w dużej dawce (HDMTX) przed podaniem GLU. Po

podaniu GLU pacjenci mieli kontynuować leczenie za pomocą dożylnego nawodnienia, alkalizacji moczu i LV.

- Głównym celem tego badania było potwierdzenie skuteczności glukarpidazy poprzez ocenę stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU u pacjentów, u których występuje toksyczność MTX i którzy nie mają innego leczenia. Dostęp do GLU zapewniony w ramach CU.

Badanie pro012

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w randomizowanym badaniu, zaślepionym, 2 fazy obejmującym populację 7 pacjentów.
- Do badania zakwalifikowano osoby w wieku 8-50 lat.
- Kwalifikowano osoby z rozpoznaniem osteosarcoma, które mogłyby przyjąć 2 cykle HD-MTX-LV i nie spełniały kryterium wcześniejszego leczenia GLU i u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu MTX.
- Ocenianym punktem końcowym było przejście do następnej chemioterapii oraz zdarzenia niepożądane.
- Celem badania było wykazanie, czy zastosowanie glukarpidazy ułatwia podanie kolejnego cyklu chemioterapii zgodnie z harmonogramem oraz poprawia bezpieczeństwo i tolerancję HDMTX podawanego z LV.
- Badanie trwało 7 miesięcy (10.2008-04.2009) i zostało zakończone z powodu braku kolejnych kwalifikacji do badania.

NCT01305655 (Svahn 2016)

- Aktywność produktu leczniczego Voraxaze oceniano w jednoramiennym, niezaślepionym badaniu 3 fazy obejmującym populację pediatryczną z ALL.
- Do badania kwalifikowano osoby z ALL w wieku 1-18 r.ż. Nie kwalifikowano natomiast osób z reakcją anafilaktyczną na GLU w wywiadzie lub osób w ciąży.
- Ocenianym punktem końcowym była liczba uczestników z niepożądanymi zdarzeniami po leczeniu HD-MTX w badaniu NOPHO ALL-2008 jako miara toksycznego stężenia MTX we krwi, nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, zapalenia błon śluzowych, czasu eliminacji MTX i trwałego uszkodzenia nerek.
- Celem badania była wczesna interwencja u dzieci i młodzieży, u których występuje opóźnione oczyszczanie z MTX i dysfunkcja nerek, aby uniknąć powikłań zagrażających życiu.
- GLU podawano, jeśli 24-godzinny poziom MTX wynosił $> 250 \mu\text{M}$, 36-godzinny $> 30 \mu\text{M}$ lub 42-godzinny $> 10 \mu\text{M}$ wraz ze zmniejszoną czynnością nerek. Leczenie GLU następowało w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia HD-MTX. Dodatkowo oceniano, czy wczesna interwencja za pomocą GLU wpływa na zmniejszenie liczby dni, w których pacjenci przebywali w szpitalu oraz czy następowało zmniejszenie kosztów zdrowotnych wczesnej interwencji u pacjentów z opóźnionym oczyszczaniem MTX i dysfunkcją nerek.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 9. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Voraxaze w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

| Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|--|----------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| Reduction of MTX Levels After Glucarpidase Treatment in DLBCL Patients at Risk of CNS | 2 | rekrutacja | | 19.07.2021 | 08.2023 | 12.2023 | 18 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NC0502279?term=glucarpidase&draw=2&rank=1 | - |
| Will Glucarpidase After Methotrexate Treatment for Bone Sarcoma Lead to Fewer Side Effects and Reduce Chemotherapy Delays? | 2 | zakończone | Metotreksat (12 g/m ² x 1, dożylnie) z kwasem folinowym i ratunkową glukapidazą (50 jednostek/kg x 1, dożylnie). | 07.2007 | 06.2015 | 06.2015 | 34 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022358?term=glucarpidase&draw=2&rank=3 | - |
| Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma | Wczesna1 | rekrutacja | Pacjenci otrzymują standardowo HDMTX IV przez 4 godziny w dniu 1 tygodnia 4, 5, 9 i 10. Po 24 godzinach od rozpoczęcia każdego wlewu HDMTX, pacjenci | 27.03.2019 | 01.06.2024 | 01.06.2024 | 12 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03960177?term=glucarpidase&draw=2&rank=4 | - |

| Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---|-----------|-------------------------|---|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| | | | otrzymują również glukarpidazę IV przez 5 minut w przypadku braku progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. | | | | | | |
| LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma | Wczesna 1 | rekrutacja | Rituximab + MTX + Glucarpidase HD-MTX (Arm Outpatient MTX Therapy in times of COVID-19) | 11.2018 | 11.2024 | 11.2024 | 44 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03684980?term=glucarpidase&draw=2&rank=5 | - |
| Dose Dense Re-challenge of High Dose Methotrexate With Glucarpidase for Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma (METHOGLU) | 1 | rekrutacja | 6 infusions of glucarpidase | 15.09.2022 | 31.01.2025 | 31.07.2025 | 18 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05135858?term=glucarpidase&draw=2&rank=6 | - |
| A Phase I/II Study to Investigate the Use of VORAXAZE™ as Intended Intervention in Patients With CNSL (VALIDATE) | 1 | rekrutacja | 2000 Units in patients weighing ≤100kg and at least 20 Units per kg body weight in patients weighing >100kg is given in | 01.06.2021 | 01.08.2023 | 01.04.2024 | 18 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04841434?term=glucarpid | - |

| Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|--|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| | | | each HD-MTX cycle as a slow IV injection at 24 hours (+/- 2 hours) after the start of HD-MTX infusion. | | | | | ase&draw=2&rank=7 | |
| HM-178: Assessing Methods for Improvement in Methotrexate Toxicity Management and Detection of Central Nervous System Involvement of Aggressive Lymphoma | 2 | rekrutacja | Prophylactic glucarpidase treatment | 16.04.2021 | 04.2024 | 04.2025 | 30 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668768?term=glucarpidase&draw=2&rank=10 | - |
| Study of Glucarpidase (CPG2) for the Management of Patients With Delayed Methotrexate Clearance (PR001-CLN-rpt002) | 2 | wypełnione | glucarpidase (50 Units/kg) | 01.2000 | - | 06.2003 | bd | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00219791?term=glucarpidase&draw=2&rank=12 | - |
| Methotrexate, Glucarpidase, and Leucovorin in Treating Patients With Newly | 1 | wypełnione | Glucarpidase, leucovorin calcium, methotrexate | 07.2008 | 07.2011 | 07.2011 | 4 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727831?term | - |

| Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|--|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma | | | | | | | | =glucarpidase&draw=2&rank=13 | |
| Carboxypeptidase-G2 in Treating Nervous System Toxic Effects in Patients Given an Overdose of Intrathecal Methotrexate | n/a | wypełnione | glucarpidase | 11.1993 | - | 04.2007 | 10 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00018967?term=glucarpidase&draw=2&rank=14 | - |
| Treatment Protocol of Voraxaze for Patients Experiencing or at Risk of Methotrexate Toxicity (PR001-CLN-pro016) | n/a | zatwierdzone do obrotu | glucarpidase (50 j./kg) w 5-min wlewie | 01.06.2007 | 01.2014 | 01.2014 | bd | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481559?term=glucarpidase&draw=2&rank=15 | - |
| Comparative Quantification of MTX and Its Metabolites Post Glucarpidase | n/a | wypełnione | Test diagnostyczny: HPLC/MS | 06.07.2022 | 31.08.2022 | 31.12.2022 | 4 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05250869?term=glucarpidase&draw=2&rank=16 | - |

| Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|--|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| A Trial of Carboxypeptidase-G2 (CPDG2) and Thymidine for the Management of Patients With Methotrexate Toxicity and Renal Dysfunction | 1 | wypełnione | carboxypeptidase-G2 | 03.1992 | - | 01.2001 | 10 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001298?term=glucarpidase&draw=2&rank=17 | - |
| Targeted Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II With DCFPyL-PET (PR001-CLN-pro016) – Expanded access | n/a | wypełnione | glucarpidase (50 j./kg) w 5-min wlewie | 01.07.2007 | - | 17.01.2014 | bd | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03542773?term=glucarpidase&draw=2&rank=18 | bd |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 10.03.2023].

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Voraxaze (glucarpidase) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 19 doniesień. Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały opublikowane. Rezultaty zostały przedstawione jedynie dla badania 001, jednak jak wskazano w opisie, prace badawcze nadal trwają.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości odnalezionych badań.

Tabela 10. Ocena jakości badania 001 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | TAK |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Tabela 11. Ocena jakości badania 002 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | NIE |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Tabela 12. Ocena jakości badania 003 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | NIE |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Tabela 13. Ocena jakości badania 006 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | TAK |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | NIE |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Tabela 14. Ocena jakości badania Schwartz 2007 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | TAK |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Tabela 15. Ocena jakości badania Svahn 2016 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | TAK |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | NIE |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | TAK |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | NIE |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | NIE |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Voraxaze* oraz przeglądu

Badanie pro012 zostało ocenione z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w związku z tym, że badanie zostało zadeklarowane jako badanie randomizowane.

Tabela 16. Ocena jakości badania pro012 wg Cochrane RoB 2

| Oceniana domena | Ryzyko |
|---|---------|
| 1. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | wysokie |
| 2. Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | niskie |

| | |
|--|--------------------|
| 3. Brakujące dane o wynikach | wysokie |
| 4. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | pewne zastrzeżenia |
| 5. Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | pewne zastrzeżenia |
| 6. Ogólne ryzyko błędu | wysokie |

Źródło: Opracowanie własne.

WNIOSKI

Badania jednoramienne oceniono na 5/8 pkt wg NICE (4 badania) oraz na 6/8 pkt wg NICE (1 badanie). W badaniu deklarowane jako RCT w 3 domenach ryzyko oceniono jako wysokie, w dwóch domenach – oceniono z zastrzeżeniami, w 1 domenie – ryzyko oceniono na niskie.

Jako badania jednoramienne, bez komparatora, stanowią dowody o niższym poziomie wiarygodności, mają niższą wartość naukową aniżeli wyniki z badań porównawczych z użyciem podwójnie ślepej próby które są rekomendowane zarówno przez EMA jak i FDA. Natomiast biorąc pod uwagę, że w badaniu pro012, które zaklasyfikowano jako RCT – 5 na 7 pacjentów włączono do ramienia C w badaniu, co stanowi istotną asymetrię w kwalifikacji pacjentów do badania. Badanie nie zostało opublikowane, a w bazie clinicaltrials.gov nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności interwencji. Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie uwzględniono komparatorów (badania jednoramienne).

Badania rejestracyjne są badaniami jednoramiennymi fazy 1 oraz fazy 2.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii względem komparatorów. W związku z brakiem badań uwzględniających istotne dla ocenianej technologii komparatory Analitycy Agencji odstępują od wykonania porównań pośrednich w ramach niniejszej, oceny.

5.4.3. Opis punktów końcowych

We wszystkich badaniach, punkty końcowe odnoszą się do:

- Zastępczych punktów końcowych:
 - Stężenie MTX i zmiana stężenia MTX po podaniu GLU – osiągnięcie CIR
 - Poziom kreatyniny
 - DAMPA
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, ciężkie AEs, związane z leczeniem, ocenione na co najmniej 3 pkt wg GRADE, zgon

Brak grupy kontrolnej w badaniach rejestracyjnych powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Uczestnicy w badaniach pochodzili z Europy oraz Ameryki Północnej.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Badania rejestracyjne mają szereg ograniczeń metodycznych:

- Badania jednoramienne (6 z 7), a w grupach równoległych RCT zawsze stosowano interwencję, więc w każdym z odnalezionych badań zabrakło komparatora;
- 6 z 7 badań - prowadzone metodą otwartej próby;
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badań były zastępcze punkty końcowe był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Badanie 2 fazy;
- Niska liczebność populacji badanej.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- 6 z 7 badań były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora;
- W RCT 5 z 7 pacjentów zostało włączonych do grupy CU, a w grupach równoległych także była zastosowana GLU w schematach z LV
- Niska liczebność populacji badanej w badaniach ;
- Badania rejestracyjne były badaniami 2 fazy.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Oceniono 4 badania rejestracyjne (001,002,003,006) oraz 3 badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Jakość badań jednoramiennych oceniono jako pośrednią, a RCT cechowało się pośrednim i wysokim ryzykiem błędu.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie 6 z 7 badań metodą otwartej próby oraz niska liczebność pacjentów w badaniach. Większość badań nie została opublikowana.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W celu oceny zastosowania produktu leczniczego Voraxaze w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.

Przedstawiono wyniki badań: 001, 002, 003 (Buchen), 006, pro12 oraz wyniki dodatkowych prób klinicznych przedstawiono w publikacjach Schwartz 2007 oraz Svahn 2016

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

6.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniach 001,002,003,006 pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR w stężeniu MTX w osoczu na podstawie badania HPLC w laboratorium centralnym. Uznawano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli stężenia MTX w surowicy we wszystkich próbkach uzyskanych po podaniu pierwszej dawki GLU wynosiły $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.³

Na podstawie danych zawartych w badaniach dokonano zebrania wyników badania CIR przeprowadzonych w laboratoriach centralnych i regionalnych i dokonano ich porównania.

Tabela 17. Wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego (CIR MTX) w badaniach

| ID badania | L. pacjentów w badaniu (N) | Centr. lab | | Reg. Lab. | | Centr. Lab. | Reg. Lab. |
|----------------|----------------------------|------------|------|-----------|------|-------------|-----------|
| | | N | % | N | % | N | N |
| 001 | 70 | 24 | 85,7 | 16 | 38,1 | 28 | 42 |
| 002 | 272 | 46 | 54,8 | 105 | 55,9 | 84 | 188 |
| 003 | 88 | 20 | 66,7 | 35 | 60,3 | 30 | 58 |
| 006 | 161 | 14 | 51,9 | 70 | 52,2 | 27 | 134 |
| Łącznie | 591 | 104 | 61,5 | 226 | 53,6 | 169 | 422 |

Na podstawie uzyskanych wyników, oszacowano, że punkt końcowy zdefiniowany jako CIR osiągnięto w przypadku 55,8% pacjentów (330 spośród 591 pacjentów), niezależnie od miejsca wykonania badania (laboratorium centralne vs laboratorium regionalne). Wartość ta może wskazywać odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie.

W badaniach 001 oraz 003 odnotowano więcej przypadków osiągnięcia CIR w laboratorium centralnym w porównaniu do wyników wykonanych w laboratoriach regionalnych. Średnio CIR osiągnięto w 61,5% przypadków badań wykonanych w laboratoriach centralnych i 53,6% w przypadku badań przeprowadzonych w laboratoriach regionalnych.

W badaniu Schwartz 2007 wyniki dot. stężenia MTX uzyskano od 24 (56%) z 43 pacjentów. W przypadku pozostałych 19 pacjentów wyników nie udało się uzyskać. W przypadku wszystkich 24 pacjentów uzyskano

³ W badaniach zdefiniowano, że osiągnięcie CIR było mierzone wyłącznie przez HPLC. Niemniej w raporcie uwzględniono także wynik uzyskany w teście immunoenzymatycznym.

obniżenie stężenia MTX: wyjściowo mediana: 5.1µmol/l (zakres: 0.4 –165.9 µmol/l) do wartości mediana: <0.1µmol/l (zakres: <0.1–1 µmol/l). Wynik osiągnięto w czasie 7-50 minut z medianą wynoszącą 15 minut.

W badaniu Svahn 2016 pomiaru stężenia MTX dokonano po 6 godz. od podania GLU (zakres: 1-18 godz.) GLU podano po 45 godz. od rozpoczęcia terapii HD MTX (mediana), zakres: 32-82 godz. pomiar stężenia MTX był dokonywany co 6 godz. aż do momentu uzyskania wyniku ≤0,2 µmol/l. Obniżenie stężenia MTX odnotowano w 75% przypadków (pomiar dokonany testem immunoenzymatycznym) lub 99% (pomiar dokonany HPLC). Różnicę w stosunku do badania Schwartz 2007 stanowi czas, w którym osiągnięto CIR. Punkt końcowy określony jako czas do osiągnięcia stężenia MTX ≤0,2 µmol/l 228 (48-430) mediana (zakres). Oszacowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zestawienie wyników dot. CIR

| ID badania | L. pacjentów w badaniu (N) | Centr. lab | | Reg. Lab. | | Centr. Lab. | Reg. Lab. |
|----------------|----------------------------|------------|----|-----------|----|-------------|-----------|
| | | N | % | N | % | N | N |
| 001 | 70 | 24 | 86 | 16 | 38 | 28 | 42 |
| 002 | 272 | 46 | 55 | 105 | 56 | 84 | 188 |
| 003 | 88 | 20 | 67 | 35 | 60 | 30 | 58 |
| 006 | 161 | 14 | 52 | 70 | 52 | 27 | 134 |
| Schwartz 2007 | 43 | 24 | 56 | bd | bd | bd | bd |
| Łącznie | 634 | 128 | 63 | 226 | 54 | 169 | 422 |

W badaniu pro012 pierwszym punktem końcowym była możliwość przejścia do kolejnego cyklu leczenia. Natomiast wyników dla tego punktu końcowego nie przedstawiono na stronie badania.

6.1.2. Wpływ na przeżycie.

W badaniach 001, 002, 003, 006 ocena wpływu stosowania terapii była przedmiotem oceny bezpieczeństwa stosowania Voraxaze.

6.1.3. Jakość życia

W badaniach dla leku Voraxaze nie oceniano wpływu zastosowania ocenianej TL na jakość życia.

6.1.4. Inne punkty końcowe

W badaniach 001, 002, 003, 006 oceniano także wpływ stosowania Voraxaze na inne zastępcze punkty końcowe, tj. poziom kreatyniny we krwi, czas do ustabilizowania poziomu kreatyniny, poziom DAMPA.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania glukarpidazy na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego zgodnie w EPAR Voraxaze:

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Voraxaze ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego opierała się głównie na zbiorczych wynikach bezpieczeństwa 492 uczestników uczestniczących w badaniach 001, 002, 003, 006, 012,

017, a populacja docelowa obejmowała 343 pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX i zaburzoną czynnością nerek. Ostatecznie oceną objęto 489 pacjentów w populacji głównej oraz 342 – w populacji docelowej.

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń według stopnia CTCAE i zdarzeń związanych z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd badań uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego

| | Populacja główna (N=489) | | Populacja docelowa (N=342) | |
|---|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | AEs związane z leczeniem N (%) | Wszystkie AEs N (%) | AEs związane z leczeniem N (%) | Wszystkie AEs N (%) |
| Pacjenci z co najmniej 1 AEs | 394 (80,6) | 424 (86,7) | 286 (83,^) | 300 (87,7) |
| Pacjenci z co najmniej 1 SAEs | 153 (31,3) | 183 (37,4) | 110 (32,2) | 130 (38,0) |
| Pacjenci z co najmniej 1 AEs Grade ≥3 | 269 (55,0) | 298 (60,9) | 207 (60,5) | 222 (64,9) |
| Pacjenci z co najmniej 1 AEs związanym z leczeniem | 54 (11,0) | 54 (11,0) | 37 (10,8) | 37 (10,8) |
| Pacjenci z co najmniej 1 SAEs związanym z leczeniem | 9 (1,8) | 9 (1,8) | 7 (2,0) | 7 (2,0) |
| AEs związane ze zgonem | Nie obliczono | 74 (15) | Nie obliczono | 56 (16,4) |

Źródło: EPAR Voraxaze s. 139

Poważne zdarzenia niepożądane

U około jednej trzeciej pacjentów w obu populacjach wystąpiły SAEs (153/489; 31,3%), najczęściej występowały zaburzenia w badaniach (10%), zaburzeniach funkcji nerek i moczu (7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (6%) SOC. Najczęstszymi SAE były zaburzenia czynności nerek (6%), zapalenie jamy ustnej (4%) i nieprawidłowa liczba neutrofilów (3%); wszystkie inne zdarzenia wystąpiły u <2% pacjentów. Jeśli chodzi o TEAEs, najczęstsze SAE są następstwem leczenia HDMTX lub odzwierciedlają badaną populację.

Zgony

Spośród 833 pacjentów narażonych na działanie glukarpidazy we wszystkich badaniach klinicznych, w przypadku 116 pacjentów (13,9%) odnotowano zgon. Spośród nich, 57 pacjentów (6,8%) zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki GLU, 47 pacjentów (5,6%) zmarło >30 dni po podaniu ostatniej dawki GLU, a w przypadku 12 pacjentów (1,4%) data zgonu w stosunku do ostatniej dawki GLU jest nieznana. Żaden zgon nie wystąpił u zdrowych ochotników.

W przypadku większości zdarzeń, które doprowadziły do zgonu 97 pacjentów we wszystkich badaniach nad GLU, związek z GLU nie został odnotowany. W przypadku 53 pacjentów, którzy zmarli, badacz ocenił śmiertelne zdarzenia jako niezwiązane z glukarpidazą. W badaniu 001), jedno z dwóch zdarzeń śmiertelnych oceniono jako prawdopodobnie związane z glukarpidazą (śpiączka, dekompensacja neurologiczna): 18-letni pacjent z ALL doświadczył następnego dnia po podaniu glukarpidazy „podejrzenia indukowanego zapalenia opon mózgowych”. (meningoencephalitis). Stan pacjenta pogarszał się, a śpiączka została rozpoznana 10 dni po otrzymaniu glukarpidazy. Inne SAE, które wystąpiły w tym czasie to pogorszenie stanu neurologicznego, zaburzenia układu nerwowego, wodogłowie i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Przyczynami zgonu były. zgłoszone jako śpiączka, dekompensacja neurologiczna i zapalenie mózgu.

Przeciwciała p/glukarpidazie

W populacji objętej oceną bezpieczeństwa, 205 pacjentów oceniono pod kątem wytworzenia przeciwciał p/glukarpidazie oraz odpowiedzi przeciwciał neutralizujących. Spośród N=205 pacjentów objętych oceną, 43 (21%) wytworzyło przeciwciała, a 22 (107%) – wytworzyło odpowiedź przeciwciał neutralizujących. Najwyższą

odpowieź odnotowano między 4-6 tygodniem (N=176). W tym okresie N=31 pacjentów (17,6%) wytworzyło przeciwciała p/glukarpidazie oraz N=16 (9,1%) wytworzyło odpowię przeciwciał neutralizujacych.

Podsumowanie profilu bezpieczeŃstwa (ChPL Voraxaze)

Najczęściej uznane za związane z produktem działania niepożądane to: uczucie pieczenia (<1%), ból głowy (<1%), parestezja (2%), uderzenia gorąca (2%), uczucie gorąca (<1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: CRS (17%), encefalopatia (11%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), neutropenia (4%), małopłytkowość (4%), afazja (4%), gorączka (4%), zakażenie bakteryjne (4%), majaczenie (4%), drżenie (4%), gorączka neutropeniczna (3%) i niedociśnienie tętnicze (3%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (63%), niedokrwistość (35%), małopłytkowość (29%), leukopenia (21%), zakażenie nieokreślonym patogenem (9%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

W poniższej tabeli podano zgłoszone działania niepożądane. Działania te wymieniono według klasyfikacji układow i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100). W obrębie kaźdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszajacą się ciężkością.

Tabela 20. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Voraxaze

| Klasyfikacja układow i narządów (ang. system organ class, SOC) | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|---|
| Zaburzenia immunologicznego układu | Radko | Nadwrażliwość |
| | Bardzo rzadko | Reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia układu nerwowego | Niezbyt często | Uczucie pieczenia, ból głowy, parestezja |
| | Rzadko | Niedoczulica, ospałość, drżenie |
| Zaburzenia serca | Bardzo rzadko | tachykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | Niezbyt często | Uderzenia gorąca |
| | Rzadko | Niedociśnienie tętnicze (hipotensja) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Rzadko | Wysięk opłucnowy, ucisk w gardle |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Rzadko | Ból w okolicy nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Rzadko | Świąd, wysypka |
| | Bardzo rzadko | Wykwity polekowe, reakcje skórne |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Bardzo rzadko | Krystaluria (obecność kryształów w moczu)* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Niezbyt często | Uczucie gorąca |
| | Rzadko | Gorączka, efekt „z odbicia” |
| | Bardzo rzadko | Reakcje w miejscu wlewu dożylnego |

* Krystaluria jest preferowanym terminem; działanie niepożądane odnosi się do krystalurii DAMPA

Źródło: ChPL Voraxaze

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Voraxaze

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Voraxaze oznaczony jest symbolem czarnego, odwróconego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zobowiązania do wypełnienia przez podmiot odpowiedzialny po wprowadzeniu produktu leczniczego Voraxaze do obrotu.

| Opis | Termin |
|--|--|
| W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa glukarpidazy we wskazaniu do ograniczenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania na podstawie rejestru pacjentów przyjmujących glukarpidazę, które zostaną przeprowadzone na pacjentach z zaburzonym klirensiem metotreksatu zgodnie z zatwierdzonym protokołem. | Należy składać coroczne aktualizacje w czasie corocznej ponownej oceny |

Źródło: ChPL Voraxaze

Dodatkowo, podmiot jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR), w tym pierwszy PSUR dla Voraxaze miał być złożony w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) na dzień 14.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Voraxaze.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 14.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Voraxaze odnaleziono informacje na temat 215 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych w latach 2007-2022.

Tabela 22. Występowanie zdarzeń niepożądanych o osób przyjmujących produkt leczniczy Voraxaze

| Produkt leczniczy/ substancja czynna | 2007-2022 |
|--|-----------|
| Liczba przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym liczba poważnych zdarzeń niepożądanych) | 215 |
| Liczba przypadków wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym liczba zgonów) | 149 |
| Liczba zgonów | 36 |

Źródło: opracowanie własne na podstawie bazy FAERS, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (dostęp: 14.02.2023).

Zgodnie z danymi z bazy FAERS w latach 2007-2022 najczęstsze grupy reakcji stanowiły:

- Użycie off-label – 49 (22,79%)
- Zaniżona dawka – 44 (20,47%)
- Zakłócenia badań laboratoryjnych – 39 (18,14%)
- Niepełny efekt produktu terapeutycznego – 32 (14,88%)
- Ostre uszkodzenie nerek – 25 (11,63%)
- Efekt odbicia – 25 (11,16%)

- Wzrost stężenia kreatyniny – 20 (9,30%)
- Brak efektu terapeutycznego – 16 (7,44%)
- Toksyczna nekroliza naskórka – 14 (6,51%)
- Toksyczność dla różnych czynników – 11 (5,12%)
- Użycie leku w niezatwierdzonym wskazaniu – 11 (5,12%)
- Brak zdarzeń niepożądanych – 11 (5,12%)
- Zapalenie śluzówki – 11 (5,12%)
- Zgon – 9 (4,19%)
- Wzrost aminotransferazy alaninowej – 8 (3,72%)
- Wzrost aminotransferazy asparaginowej – 8 (3,72%)
- Neutropenia – 7 (3,2%)
- Trombocytopenia – 6 (2,79%)
- Wzrost stężenia leku – 6 (2,79%)
- Upośledzenie czynności nerek 6 (2,79%)

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 14.02.2023 r. odnaleziono 187 zgłoszeń o działaniach niepożądanych odnotowanych w latach 2008-2022. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia ogólne oraz w miejscu wkłucia – 22%, 90 zdarzeń,
- Zaburzenia badań - 18%, 73 zdarzenia,
- Zaburzenia nerek i układu moczowego – 10%, 41 zdarzeń.

Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w 2021 r. – 17% (32/187), a następnie w 2018 r. – 14% (26/187).

Komentarz analityków

Przy interpretacji danych z bazy VigiAccess należy wziąć pod uwagę, że 1% (1/187) powyższych doniesień o zdarzeniach niepożądanych odnotowano w populacji afrykańskiej, 16% (30/187) powyższych doniesień o zdarzeniach niepożądanych odnotowano w populacji europejskiej, natomiast pozostałe 83% (156/187) – w populacji amerykańskiej.

PODSUMOWANIE

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Voraxaze oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Voraxaze. Wyniki opisane w EPAR obejmowały 4 badania (001, 002, 003, 006).

Charakter badań klinicznych nad GLU, w których pacjenci zazwyczaj otrzymywali produkt w postaci pojedynczej dawki, uniemożliwił zebranie danych dotyczących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Dlatego nie było możliwe sporządzenie tabelarycznych zestawień zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

Profil zgłaszanych działań niepożądanych w FAERS i VigiAccess uwzględnia działania niepożądane nie ujęte w EPAR i ChPL, tj. zaburzenia czynności wątroby, neutropenia, trombocytopenia, czy toksyczna nekroliza naskórka.

Zwraca także uwagę zastosowanie leku we wskazaniach pozarejestacyjnych, co w zestawieniu FAERS ujęto w dwóch pozycjach: użycie leku off-label (49 przypadków) oraz użycie leku w niezatwierdzonym wskazaniu (11 przypadków).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach oraz brak oceny wpływu terapii na przeżycie, nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG w związku z czym szacunki te są obarczone dużą niepewnością.

Wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych były spójne pod względem uzyskanego efektu w postaci CIR. Ocena CIR ze wszystkich badań, w których oceniano ten parametr wskazuje, że odpowiedź uzyskiwano średnio w 63% przypadków ocenianych w laboratorium centralnym oraz w przypadku 54% przypadków ocenianych w laboratoriach regionalnych.

W jednej publikacji (Svahn 2016) wskazano, że lek skutkowało uzyskaniem 99% odpowiedzi na leczenie, co mierzono testem immunoenzymatycznym. Wynik ten odnotowano w przypadku 8 pacjentów, spośród 47 pacjentów, którym podano GLU.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. W ocenie IQWiG oraz G-BA również zwrócono uwagę, że nie badano jakości życia a wpływ technologii na przeżycie był oceniany w kontekście bezpieczeństwa terapii.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Analiza objęła następujące założenia:

- Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
- Dane o cenie leku zaczerpnięto z bazy EURIPID [dostęp: 20.01.2023] oraz z publicznie dostępnej informacji o cenie leku zaproponowanej w raporcie przedstawionym do oceny IQWiG oraz G-BA
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Jako komparatory z dostępnych opcji terapeutycznych w Polsce wyłoniono leki refundowane w grupie 1093.0 w ramach leków stosowanych w chemioterapii.
- Koszty podania Voraxaze oraz komparatorów są jednorazowe oraz ponownie w przypadku nawrotu.

7.1.2. Dane wejściowe i wyniki

Koszty Voraxaze oszacowano na podstawie dostępnych publicznie informacji o cenie. W związku z dawkowaniem zależnym od masy ciała i wzrostu pacjenta, koszty terapii wzrastają wraz z wiekiem pacjenta.

Tabela 23. Dane wejściowe i wyniki

| Założenie | Wartość | Źródło |
|--|---------------------|--|
| Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN] | 4,697 | https://www.nbp.pl/ [stan na dzień 09.01.2023] |
| Dawka zalecana na podanie | Pojedyncza infuzja | ChPL Voraxaze |
| Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz pierwszy | Nie dotyczy | ChPL Voraxaze |
| Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz drugi | Nie dotyczy | ChPL Voraxaze |
| Cykl leczenia [lata] | Jednorazowe podanie | ChPL Voraxaze |
| Liczba podań w cyklu leczenia [szt.] | 1 | ChPL Voraxaze |
| Średni koszt za infuzję Voraxaze - 1 cykl [tys. PLN] | | Opracowanie własne |
| Średni koszt za infuzję Voraxaze - 1 cykl [tys. PLN] | | Opracowanie własne |
| Średni koszt za infuzję Calcii folinas Sandoz [PLN] | | Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22 |
| Średni koszt za infuzję Levofolic [PLN] | | Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Koszty 1 cyklu Voraxaze

| Przykładowy zakres [kg] | Masa ciała - przykład [kg] | DAWKA NA PODANIE [.] | CYKL [DNI] | LICZBA PODAŃ W CYKLU | KOSZT cyklu [zł] | KOSZT terapii [zł] |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|------------|----------------------|------------------|--------------------|
| 4 do ≤ 7,5 | 5,75 | 34,5 | 1 | 1 | | |
| 7,5 do ≤12,5 | 10 | 60 | 1 | 1 | | |
| 12,5 do ≤17,5 | 15 | 90 | 1 | 1 | | |
| 17,5 do ≤ 25,5 | 21,5 | 129 | 1 | 1 | | |
| 25,5 do ≤ 35,5 | 30,5 | 183 | 1 | 1 | | |
| 35,5 do ≤ 45,5 | 40,5 | 243 | 1 | 1 | | |
| 45,5 do ≤ 55,5 | 50,5 | 303 | 1 | 1 | | |
| > 55,5 | 60 | 360 | 1 | 1 | | |
| | 70 | 420 | 1 | 1 | | |
| | 100 | 600 | 1 | 1 | | |

Tabela 25. Koszty 2 cykli Voraxaze

| Przykładowy zakres [kg] | Masa ciała - przykład [kg] | DAWKA NA PODANIE [.] | CYKL [DNI] | LICZBA PODAŃ W CYKLU | KOSZT cyklu [zł] | KOSZT terapii [zł] |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|------------|----------------------|------------------|--------------------|
| 4 do ≤ 7,5 | 5,75 | 34,5 | 1 | 1 | | |
| 7,5 do ≤12,5 | 10 | 60 | 1 | 1 | | |
| 12,5 do ≤17,5 | 15 | 90 | 1 | 1 | | |
| 17,5 do ≤ 25,5 | 21,5 | 129 | 1 | 1 | | |
| 25,5 do ≤ 35,5 | 30,5 | 183 | 1 | 1 | | |
| 35,5 do ≤ 45,5 | 40,5 | 243 | 1 | 1 | | |
| 45,5 do ≤ 55,5 | 50,5 | 303 | 1 | 1 | | |
| > 55,5 | 60 | 360 | 1 | 1 | | |
| | 70 | 420 | 1 | 1 | | |
| | 100 | 600 | 1 | 1 | | |

7.2 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 10.02.2023 r., aktualizację wykonano 13.03.2023 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „glucarpidase”, „Voraxaze”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Voraxaze wskazanego w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10.03.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku [strategie wyszukiwania](#).

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych. Oceny opłacalności Voraxaze nie dokonywano także w ramach rekomendacji wydanych przez HAS oraz IQWiG/G-BA.

7.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Voraxaze stosowany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.02.2023 r., aktualizację wykonano 13.03.2023 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych „glucarpidase” oraz „voraxaze”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne pozytywne wystawione przez HAS (Francja) oraz G-BA (Niemcy). Dodatkowo odnaleziono komunikat o rezygnacji z oceny przez NICE. Na pozostałych stronach nie odnaleziono ocen Voraxaze. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

| Organizacja | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|--------------------------|-------------|--|
| Haute Autorite de Sante HAS 2022 Francja | Zgodne z zarejestrowanym | pozytywna | Toksyczność nerek związana ze stosowaniem dużych dawek metotreksatu może powodować przedłużoną ekspozycję na MTX, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek lub ryzyka opóźnionej eliminacji. Jest to stan zagrożenia medycznego, który może powodować ciężką toksyczność i zagrażać życiu. Biorąc pod uwagę zdolność glukarpidazy do szybkiego zmniejszania toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu oraz profil bezpieczeństwa uznany za dopuszczalny, stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. Istnieją alternatywne metody leczenia, które nie są liczne i wiążą się z ograniczeniami i ryzykiem związane z ich stosowaniem. Glukarpidaza jest leczeniem ratunkowym, które powinno być stosowane w celu zmniejszenia toksycznego stężenia MTX gdy u pacjentów występuje opóźniona eliminacja metotreksatu lub występuje ryzyko toksyczności metotreksatu. |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 Wielka Brytania | Odstąpienie od oceny | - | Po uzyskaniu potwierdzenia od NHS England, że istniejąca polityka dostępna dla glukarpidazy zostanie zweryfikowana i zaktualizowana po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MA), decydenci stwierdzili, że ta technologia nie będzie postępować jako potencjalna ocena technologii lub technologia wysokospecjalistyczna. |
| Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2022 Niemcy https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?3 | Zgodne z zarejestrowanym | pozytywna | Dodatkową korzyść medyczną uznaje się za udowodnioną przez pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. G-BA określa zakres dodatkowej korzyści dla liczby pacjentów lub grup pacjentów, dla których istnieje terapeutycznie istotna dodatkowa korzyść, zgodnie z dokonaną oceną, podając siłę dowodów. Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 28 dni i starsze z opóźnionym wydalaniem metotreksatu (MTX) lub jeśli istnieje ryzyko toksyczności MTX. Wyniki badań według punktów końcowych: 1. Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 28 dni i starsze z opóźnionym wydalaniem metotreksatu (MTX) lub w przypadku ryzyka toksyczności MTX. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w tabeli.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na potencjalne korzyści w zakresie skuteczności stosowanego leku w populacji zagrożonej niewydolnością nerek.

7.4 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Voraxaze dla jednego pacjenta wynosi ok. 53,5 tys. zł. za cykl leczenia. Ze względu na brak badań RCT można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pochodnymi kwasu folinowego, które są wskazywane jako komparator m.in. przez HAS.

Cena leku Voraxaze, przewyższająca ceny dostępnych komparatorów. Cena komparatorów (Calcii folinas, Levofolic) wynosi odpowiednio 430 zł lub 550 zł i jest niższa o około 52,5 tys. zł. od terapii lekiem Voraxaze za cykl leczenia.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badania I i II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badania nie były przeprowadzone w warunkach polskich, ale w części były przeprowadzone w populacji europejskiej (częściowo w populacji północnoamerykańskiej).

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej warunkowane są szeregiem założeń, na które wpływają dodatkowo źródła danych pozyskanych dla celów analizy. Przedstawiona liczebność populacji może nie odzworowywać rzeczywistego zapotrzebowania w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Podjęto się próby obliczenia wartości LYG oraz modelowania ICER/ICUR jednak ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie, wyniki te są obciążone dużą niepewnością.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania kosztu leczenia 1 pacjenta w porównaniu z wyłoniętymi, refundowanymi już, komparatorami.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Podjęto się próby obliczenia wartości LYG oraz modelowania ICER/ICUR jednak ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie, wyniki te są obciążone dużą niepewnością.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania kosztu leczenia 1 pacjenta w porównaniu z wyłoniętymi, refundowanymi już, komparatorami.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obciążone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Pacjenci wymagający zastosowania protekcyjnego leczenia mającego na celu zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniach rejestracyjnych mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od leczenia lekiem do daty zgonu
- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-C30, skali analogowej EQ-5D-5L.
- Inne punkty końcowe:
 - stężenie metotreksatu mierzone przed podaniem Voraxaze, a następnie nie rzadziej niż co 6 godzin do 72 godzin od wlewu MTX lub do osiągnięcia stężenia MTX $\leq 1,0 \mu\text{mol/l}$.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne w pierwszej kolejności powinny odnosić się do osiągnięcia poziomu CIR w co najmniej 60% przypadków pacjentów leczonych Voraxaze. Dodatkowym oczekiwanym efektem jest zachowanie jakości życia co najmniej na tym samym poziomie lub jego polepszenie). Przeżycie całkowite może być dodatkowo mierzonym efektem, którego wielkość byłaby porównywana względem populacji leczonej wyłącznie pochodnymi kwasu folinowego.

- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.
- Uzyskanie CIR w 60% przypadków;
- Stężenie MTX w surowicy we wszystkich próbkach uzyskanych po pierwszej dawce glukarpidazy $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Buchen 2005 Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, Bode U, Fleischhack G. Carboxypeptidase G2 rescue in patient with methotrexate intoxication and renal failure. *British Journal of Cancer* (2005) 92: 480-487
- Schwartz 2007 Schwartz S, Borner K, Muller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, Auton T, Thiel E. Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) Intervention in Adult and Elderly Cancer Patients with Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Elimination After High-Dose Methotrexate Therapy. *The Oncologist* 2007; 12:1299-1308
- Svahn 2016 Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Asberg A, Kanerva J, Jonsson O, Vaitkeviciene G, Mikkelsen TS, Schmiegielow K, Heldrup J. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 00:1-7

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2015 H. Tilly et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015doi:10.1093/annonc/mdv304.
- G-BA 2022 Gemeinsamer Bundesausschuss <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/821/#english> [dostęp: 05.03.2023].
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5663/2022-04-15_Bewertung_Therapiekosten_Patientenzahlen-IQWiG_Glucarpidase_D-806.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5663/2022-04-15_Bewertung_Therapiekosten_Patientenzahlen-IQWiG_Glucarpidase_D-806.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5658/2022_04_15_Modul1_Glucarpidase.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5659/2022_04_15_Modul2_Glucarpidase.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5660/2022_04_15_Modul3A_Glucarpidase.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5661/2022_04_15_Modul4A_Glucarpidase.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5647/2022-10-06_AM-RL-XII_Glucarpidase_D-806_EN.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8873/2022-10-06_AM-RL-XII_Glucarpidase_D-806_TrG_EN.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8873/2022-10-06_AM-RL-XII_Glucarpidase_D-806_TrG_EN.pdf
- HAS 2022 Haute Autorité de Santé https://has-sante.fr/jcms/p_3334742/fr/voraxaze-glucarpidase
- NCCN 2022 National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 5.2022 — July 12, 2022.
- RCEM NPIS https://rcem.ac.uk/wp-content/uploads/2021/12/RCEM_NPIS_Antidote_Guideline_List_2021_FINAL_V2.pdf

Pozostałe publikacje

- Widemann 2004 Widemann B, Balis FM, Kempf-Bielack B, Pratt CB, Ferrari S, Bacci G, Craft AW, Adamson PC. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma.

| | |
|---|--|
| Green 2008 | Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate/ Cancer Chemother Pharmacol (2009) 63: 599-604 |
| ChPL Voraxaze | Charakterystyka Produktu Leczniczego Voraxaze |
| COMP Voraxaze | European Medicines Agency, <i>Orphan Maintenance Assessment Report, Voraxaze</i> . 11 January 2022. EMADOC-1700519818-746434. |
| Clinical Trials | https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 25.02.2023]. |
| ICD-10-CM 2022 | https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3 [dostęp: 10.03.2023]. |
| EPAR Voraxaze | European Medicines Agency, Assessment report. Voraxaze International non-proprietary name: glucaripidase. Procedure No. EMEA/H/C/005467/0000. 11 November 2021. EMA/CHMP/751947/2021. |
| FAERS 2023 | FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 14.02.2023]. |
| GBD 2019 | http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 21.12.2022]. |
| ICD-11 | https://icd.who.int/browse11/l-m/en [dostęp: 14.02.2023]. |
| Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. |
| ORPHAcode | https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=28446&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=toxic-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methodotrexate-toxicity&title=Methodotrexate%20toxicity&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 03.03.2023] |
| URPL 2023 | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://urpl.gov.pl/pl/search/node/VORAXAZE [dostęp: 14.02.2023]. |
| Vigiaccess 2023 | https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 14.02.2023]. |

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 Fragmenty EPAR

Disease or condition

Voraxaze is indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration in adults and children (aged 28 days and older) with delayed methotrexate elimination or at risk of methotrexate toxicity

Epidemiology

Methotrexate is a cytotoxic agent that has been used for the treatment of malignancies in paediatric and adult patients since the 1950s (Bleyer, 1978). Methotrexate exerts its effect by competitively inhibiting dihydrofolate reductase (DHFR), the intracellular enzyme responsible for converting folic acid to reduced folate cofactors, which are necessary for deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis (Hagner and Joerger, 2010).

Methotrexate is used alone or as part of a combined chemotherapy regimen, either in standard or high doses. High-dose MTX (HDMTX) (defined as both >1 g/m² (Hagner and Joerger, 2010), or ≥ 500 mg/m² (Kitchlu et al., 2019)) is included in the recommended treatment regimens for a number of malignancies, including acute lymphoblastic leukaemia, diffuse large B-cell lymphoma, extranodal diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and osteosarcoma (ESMO Clinical Guidelines; Vitolo et al., 2015, Tilly et al., 2016, Hoelzer et al., 2016 and Casali et al., 2018).

HDMTX administration is always accompanied by vigorous intravenous (IV) hydration and alkalinisation of the urine (Howard et al., 2016). If this proves inadequate, as the urinary concentration of MTX rises and the urinary pH decreases, the solubility of MTX is exceeded (Abelson et al., 1983). At a urinary pH of <7 , MTX begins to precipitate in the renal tubules and renal dysfunction ensues; this has been termed MTX-induced crystal nephropathy (Condit et al., 1969; Perazella, 1999; Perazella and Moeckel, 2010). Methotrexate elimination may also be delayed by co-administration of anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and certain antibiotics (Santucci et al., 2010). The renal damage induced by MTX reduces its clearance, thereby increasing the duration and magnitude of exposure to circulating MTX (Sand and Jacobsen, 1981). The clinical manifestations of MTX toxicity may include myelosuppression, gastrointestinal distress, hepatic injury, mucocutaneous toxicity, neurotoxicity, pulmonary toxicity and acute kidney injury (Pannu, 2019)

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Measures that are routinely employed to reduce MTX toxicity also include the administration of leucovorin (Ramsey 2018), which may require dose escalation (Ahmed et al., 2013). Leucovorin, provided as an exogenous source of tetrahydrofolate to replace the intracellular pool inhibited by MTX, does not reduce the amount of circulating MTX and when MTX concentrations remain high, toxicity may still occur because leucovorin cannot compete effectively with MTX for transport into cells (Pinedo et al., 1976).

The expected plasma MTX concentrations at various time points after HDMTX infusion have been published (Ramsey, 2018). When MTX elimination is delayed, the continued circulation of high concentrations of the drug exposes multiple organ systems to its toxic effects (Chabner and Young, 1973). The risk factors for developing MTX-associated toxicity include a history of renal dysfunction, volume depletion, acidic urine and drug interactions (Howard et al., 2016) and potentially pharmacogenetics (Campbell et al., 2016). Fatal MTX toxicity is usually due to severe myelosuppression with sepsis or haemorrhage, or renal failure (Von Hoff et al., 1977).

Prolonged exposure to MTX and high systemic MTX concentrations appear to be the primary factors that determine the extent of tissue damage produced by MTX, and are associated with serious toxicities, poorer clinical outcomes, and higher incidence of death (Nirenberg et al., 1977). The threshold systemic MTX concentrations above which serious toxicities are likely to develop are reported to be 5 to 10 $\mu\text{mol/L}$ at 24 hours, $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ at 48 hours, and $\geq 0.1 \mu\text{mol/L}$ at 72 hours following MTX administration (Widemann and Adamson, 2006).

Methotrexate-induced renal impairment is a medical emergency that continues to occur even with the best medical management. In a literature review of patients with osteogenic sarcoma who received HDMTX, the reported incidence of renal toxicity in the reported studies ranged from 0-12.4%. When combined with additional data from the authors' patient series, 68 of 3887 patients (1.8%) developed Grade ≥ 2 nephrotoxicity and three deaths were attributable to MTX toxicity (Widemann et al., 2004a). This series included only patients treated after 1980, when management routinely included IV hydration, urinary alkalinisation and leucovorin rescue. In a retrospective study of 649 cycles of HDMTX in 194 patients, renal toxicity occurred in 9.1% of cycles in patients with lymphoma compared to 1.5% in patients with sarcoma (May et al., 2014). Another retrospective study analysed 432 cycles of HDMTX in 140 patients with leukaemia or lymphoma of which 38.6% experienced nephrotoxicity of any grade, the majority being grade 1 serum creatinine increases (Wiczler et al., 2016).

In children with ALL, it was reported that 0.5% were at risk of developing delayed methotrexate elimination, and in a population of 1,286 patients, 3.6% received glucarpidase (Svahn et al., 2017). Renal impairment occurs much more frequently in older patients; in a series of 23 patients (19 to 94 years of age) receiving HDMTX for PCNSL, 48% experienced a doubling of serum creatinine (sCr) during treatment, and nine patients met the criteria for administration of glucarpidase under the National Cancer Institute (NCI) protocol with respect to presence of toxic MTX concentrations and renal impairment (Green et al., 2006; Green and Chamberlain, 2009).

Management

Extracorporeal methods such as haemodialysis, haemodiafiltration, high-flux haemodialysis, charcoal haemoperfusion or haemofiltration, peritoneal dialysis, exchange transfusion or plasma exchange are treatment options for patients with toxic MTX concentrations due to renal impairment. The results of these methods are mixed (reviewed by Widemann et al., 2004a; Vilay et al., 2010; King et al., 2019). High-flux haemodialysis is the most effective method of extracorporeal MTX removal, but requires five to six days of daily treatments (4-6 hours per session) (Wall et al., 1996). The risks associated with repeated haemodialysis, especially in a thrombocytopenic patient, are significant (Kitchlu et al., 2019).

There is a clear, medical need for rapid, safe means of reducing toxic MTX concentrations in patients with renal impairment that is met by glucarpidase, approved in the US since January 2012 (Rattu et al 2013). When administered via IV route to patients with toxic MTX concentrations, glucarpidase rapidly hydrolyses extracellular MTX and its active metabolite 7-OH MTX into the inactive metabolites glutamate, DAMPA and 7-OH DAMPA, which are metabolised hepatically. The administration of glucarpidase results in $>95\%$ reduction in plasma MTX concentration within 15 minutes of administration, thereby profoundly decreasing both the magnitude and duration of exposure to circulating MTX (Widemann et al 2010; Green 2012; Cada et al 2012; Widemann et al 2014; Cavone et al 2014; Svahn et al 2017; Ramsey et al 2018). Such a rapid efficacy with a single non-invasive dose offers advantages over other therapies such as haemodialysis and high-flux haemodialysis (King et al 2019; Kumar and Shirali 2014; Kitchlu and Shirali 2019). Glucarpidase is a large molecule that does not gain intracellular access or cross the blood brain barrier; therefore, although it markedly decreases the circulating MTX concentration, it cannot counteract the intracellular, anti-neoplastic effects of MTX (Patterson and Lee, 2010; Ramsey et al., 2018).

An international consensus guideline for the use of glucarpidase in HDMTX-induced nephrotoxicity and delayed methotrexate excretion assists in the identification of those patients who would benefit from glucarpidase rescue. For a HDMTX infusion lasting less than 24 hours, a plasma methotrexate concentration of $>30 \mu\text{m}$ at 36 hours,

>10 µm at 42 hours or >5 µm at 48 hours, in addition to a significantly elevated serum creatinine relative to the baseline measurement, may be an indication to utilise glucarpidase. Following a 36-42-hour HDMTX infusion, a plasma methotrexate concentration above 5µm may be an indication to utilise glucarpidase (Ramsey et al 2018).

The administration of glucarpidase should optimally occur within 48-60 hours from the start of the HDMTX infusion because life-threatening toxicities may not be preventable beyond this point (Ramsey et al 2018). The early administration of glucarpidase reduces toxicity (Widemann, 2010; Ramsey et al 2018), mortality and length of stay in hospital (Demiralp et al 2019). Within the US, expert consensus guidelines recommend hospitals that provide emergency care should stock glucarpidase as timing of dosing is an important factor (Dart et al., 2018).

NHS England have issued a Clinical Commissioning Policy for the use of Voraxaze for the urgent treatment of methotrexate-induced renal dysfunction. The criteria for commissioning the use of Voraxaze is if, after following all other supportive measures, the patient has significant deterioration in renal function including dangerously high blood methotrexate levels, serum creatinine 1.5 times the upper limit of normal and rising or the presence of oliguria (NHS Commissioning Guidelines, Jan 2015). Local policies are also in place in some hospitals, such as UCL, London (Whelan, 2018).

In the US, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 2.2020, 2019), include the use of glucarpidase which should be considered in patients with significant renal dysfunction and toxic plasma methotrexate concentrations with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations >2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered). In the case of Non-Hodgkins B-cell (Version 1.2020, 2020) and T-cell lymphomas (Version 1.2020, 2020), glucarpidase should be considered when MTX levels are >10µm beyond the 42-48 hours post treatment. The NCCN guidelines for Central Nervous System Cancers (Version 1.2020, 2020) states in the case of methotrexate-induced renal dysfunction, glucarpidase should be considered to aid clearance and the Consensus guidelines are referenced.

11.2 Strategie wyszukiwania

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

| Search number | Query | Results |
|---------------|---|---------|
| #3 | (#1) AND (#2) | 0 |
| #2 | glucarpidase or voraxaze | 742 |
| #1 | "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "pharmacoeconomic"[All Fields] OR "ICER"[All Fields] OR "ICUR"[All Fields] OR "Markov model"[All Fields] OR "budget impact"[All Fields] OR "QALY"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] OR "cost consequence"[All Fields] OR "economic assessment"[All Fields] | 204 145 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Voraxaze w bazie Medline via PubMed

| Search number | Query | Results |
|---------------|--|-----------|
| #3 | #1 AND #2 | 86 |
| #2 | Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review | 3 468 297 |
| #1 | "glucarpidase" OR Voraxaze | 744 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Voraxaze w bazie Embase via Ovid

| Search number | Query | Results |
|---------------|--|---------|
| #3 | #1 AND #2 | 1 |
| #2 | Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review | 428 737 |
| #1 | "glucarpidase" OR Voraxaze | 18 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Voraxaze w bazie Cochrane Library

| Search number | Query | Results |
|---------------|---------------------------------------|---------|
| #1 | ("glucarpidase" OR Voraxaze):ti,ab,kw | 11 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Diagramy selekcji publikacji

Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Voraxaze

