

**VORAXAZE® (GLUKARPIDAZA)
W ZMNIEJSZANIU TOKSYCZNYCH STĘŻEŃ
METOTREKSATU W OSOCZU
U DOROSŁYCH I DZIECI
(W WIEKU 28 DNI I STARSZYCH)
Z OPÓŹNIONĄ ELIMINACJĄ METOTREKSATU
LUB ZAGROŻONYCH TOKSYCZNOŚCIĄ
METOTREKSATU**

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 3.0

Poznań, marzec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

SERB SAS, spółka utworzona i działająca zgodnie z prawem francuskim

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez SERB SAS.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW, DEFINICJI I AKTÓW PRAWNYCH	4
STRESZCZENIE	8
1. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ	13
1.1. CEL ANALIZY	13
1.2. PROBLEM DECYZYJNY	13
1.2.1. Populacja	13
1.2.2. Interwencja	13
1.2.3. Komparator	13
1.2.4. Efekty zdrowotne	15
1.3. CENA PRODUKTU LECZNICZEGO VORAXAZE I WNIOSKOWANE WARUNKI REFUNDACJI	15
1.4. KOSZT NAJLEPSZEGO STANDARDU LECZENIA	16
1.5. TECHNIKA ANALITYCZNA	18
1.6. PERSPEKTYWA	19
1.7. HORYZONT CZASOWY	19
1.8. DYSKONTOWANIE	19
1.9. STRUKTURA MODELU EKONOMICZNEGO	19
1.9.1. Szacowanie czasu powrotu do zdrowia po DME oraz rozpoczęcia dializoterapii	20
1.9.2. Prawdopodobieństwo konieczności wdrożenia dializ i śmiertelność pacjentów hospitalizowanych	20
1.9.3. Model Markowa powrotu do zdrowia po dializoterapii	24
1.9.4. Model przetrwania partycjonowanego	26
2. DANE WEJŚCIOWE MODELU	28
2.1. IDENTYFIKACJA DANYCH WEJŚCIOWYCH	28
2.2. SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO	28
2.3. EFEKTY DŁUGOTERMINOWE	29
2.3.1. Ostra białaczka limfoblastyczna	30
2.3.2. Kostniakomięsak	30
2.3.3. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego	31
3. PARAMETRY KLINICZNE MODELU	36
4. UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA	38
4.1. UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA W MODELU MARKOWA	38
4.1.1. Użyteczności dla ostrej białaczki limfoblastycznej	38
4.1.2. Użyteczności dla pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego	39
4.1.3. Użyteczności dla kostniakomięsaka	39
4.1.4. Użyteczności przyjęte w modelu	39
5. ANALIZA KOSZTÓW	41
5.1. OKREŚLANIE KOSZTÓW JEDNOSTKOWYCH	41
5.2. KATEGORIE KOSZTÓW	42
5.2.1. Koszty leków	42
5.2.2. Koszty hospitalizacji związane z leczeniem DME	44
5.2.3. Koszty w programie lekowym	45
5.2.4. Koszty hospitalizacji związane z chemioterapią	45
5.2.5. Koszty resekcji guza oraz przeszczepienia allo-HSCT	45
5.2.6. Koszty opieki paliatywnej	46
5.2.7. Koszty stanów zdrowia	46
5.3. IDENTYFIKACJA I POMIAR WYKORZYSTANYCH ZASOBÓW	49
5.4. PODSUMOWANIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH	49
6. DETERMINISTYCZNA ANALIZA UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	52
6.1. PRZESZCZEPIONIE NERKI I ŚMIERĆ	52
6.2. ANALIZA KOSZTÓW	52
6.3. EFEKTY ZDROWOTNE	54
6.4. WYNIKI	54

7. ANALIZA PROGOWA	59
8. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI (DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI)	60
8.1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA	60
8.2. KOSTNIAKOMIĘSAK	65
8.3. PIERWOTNY CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	70
9. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	76
9.1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA	76
9.2. KOSTNIAKOMIĘSAK	80
9.3. PIERWOTNY CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	83
9.4. WYNIKI I WNIOSKI	86
10. WALIDACJA	88
10.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	88
10.2. WALIDACJA KONWERGENCJI	88
10.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	89
11. PODEJŚCIE UTYLITARNE I RÓWNOLEGŁE PODEJŚCIE EGALITARNE	90
12. DYSKUSJA	93
13. OGRANICZENIA	95
14. WNIOSKI	97
15. LISTA KONTROLNA DOKUMENTU ANALIZY EKONOMICZNEJ	98
16. ANEKS	100
16.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	100
16.1.1. Metodologia	100
16.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych	101
16.1.3. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	103
16.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA	104
16.2.1. Metodologia	104
16.2.2. Wyszukiwanie danych źródłowych	105
16.2.3. Wyniki wyszukiwania analiz użyteczności	107
16.3. WYKRESY DOPASOWANIA WIZUALNEGO KRZYWYCH PARAMETRYCZNYCH DO DANYCH K-M ORAZ WSKAŹNIKI STATYSTYCZNE DOPASOWANIA (AIC, BIC)	110
16.4. STRATEGIA WYSZUKIWANIA DOTYCZĄCEGO DŁUGOTERMINOWYCH EFEKTÓW LECZENIA	114
16.5. SPIS TABEL	115
16.6. SPIS ILUSTRACJI	117
16.7. BIBLIOGRAFIA	120
16.8. DANE Z MATERIAŁÓW ŹRÓDŁOWYCH	125

Wykaz skrótów, definicji i aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>
APD	analiza problemu decyzyjnego	<i>Scoping analysis</i>
BAS	badanie typu „przed i po”	<i>Before & After Studies</i>
BIA	analiza wpływu na budżet	<i>Budget Impact Analysis</i>
CE	efektywność kosztowa	<i>Cost Effectiveness</i>
CEA	analiza efektywności kosztów	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>
CEAC	krzywa akceptowalności efektywności kosztowej	<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>
CEM	model efektywności kosztowej	<i>Cost-Effectiveness model</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego	<i>Summary of Product Characteristics</i>
CI	przedział ufności	<i>Confidence Interval</i>
CUA	analiza użyteczności kosztów	<i>Cost-utility analysis</i>
CUM	model użyteczności kosztowej	<i>Cost-Utility model</i>
DNUR	duża nowelizacja ustawy refundacyjnej	<i>Major amendment to the Reimbursement Act</i>
DPLiF	Departament Polityki Lekowej i Farmacji	<i>Department of Drug Policy and Pharmacy</i>
ds.	do spraw	
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
et al.	współautorzy	<i>Colleagues</i>
HR	współczynnik ryzyka	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HTA	ocena technologii medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>
INN	międzynarodowe nazwy niezastrzeżone	<i>International Nonproprietary Names</i>
IQR	zakres międzykwartylowy	<i>Interquartile Range</i>
Kg	kilogram	<i>kilogram</i>
KM	Krzywa Kaplana-Meiera	<i>Kaplan-Meier curve</i>
l	litr	<i>litre</i>
LY	rok życia	<i>Life Year</i>
LYG	zyskany rok życia	<i>Life Year Gained</i>
μM	mikromol	<i>micromole</i>
m²	metr kwadratowy	<i>square meter</i>
MAH	podmiot odpowiedzialny / posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
MCDA	wielokryterialna analiza decyzyjna	<i>Multiple-Criteria Decision Analysis</i>
mg	miligram	<i>milligram</i>
ml	mililitr	<i>milliliter</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia	<i>Ministry of Health</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	<i>National Health Fund</i>
NICE		<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NNT	liczba osób, którą należy leczyć, żeby u jednej osiągnąć pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego efektu zdrowotnego	<i>Number Needed to Treat</i>
o.s.	doustnie (łac. per os, p.o.)	
OWSA	jednokierunkowa analiza wrażliwości	<i>One-Way Sensitivity Analysis</i>
PartSA	partycjonalna analiza przeżycia	<i>Partitional Survival Analysis</i>
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Wynik	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto	<i>Gross Domestic Product</i>
PLN	polski złoty	<i>Polish zloty</i>
P&R	ustalanie cen i refundacja	<i>Pricing and Reimbursement</i>
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości	<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>
PTEK	pierwsza technologia medyczna o udowodnionej efektywności klinicznej	<i>The first clinically proven medical technology</i>
QALY	rok życia skorygowany o jakość	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RCT	randomizowane badanie kontrolowane	<i>Randomized Controlled Trial</i>
ROI	zwrot z inwestycji	<i>return on investment</i>
RSS	schemat podziału ryzyka	<i>Risk-Sharing Scheme (synonymous with MEA, managed entry agreement)</i>
SA	analiza wrażliwości	<i>Sensitivity Analysis</i>
SC	standardowa opieka	<i>Standard care</i>
SD	odchylenie standardowe	<i>Standard Deviation</i>
SEM	błąd standardowy średniej	<i>Standard Error of the Mean</i>
SZNR	Szybka Ścieżka Nowelizacji Ustawy Refundacyjnej	<i>Fast track to the amendment of the Reimbursement Act</i>
UE	Unia Europejska	
wsp.	współautorzy	
y	rok	<i>year</i>

Wykaz skrótów dziedzinowych

ADM	doksorubicyna	Doxorubicin
AI	doksorubicyna + fosfamid	Doxorubicin + Phosphamide
AKI	ostre uszkodzenie nerek	Acute Kidney Injury
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna	Acute Lymphoblastic Leukemia
API	doksorubicyna + Ifosfamid + Cisplatyna	Doxorubicin + Ifosfamide + Cisplatin
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych	Autologous Stem-Cell Transplantation
BSA	powierzchnia ciała	Body-Surface Area
BSC	najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca	Best Supportive Care/ Best Standard Care
CDDP	cisplatyna	cisplatin
CLcr	klirens kreatyniny	Creatinine Clearance
CR	całkowita remisja	Complete remission
CT	tomografia komputerowa	Computed Tomography
DFS	przeżycie wolne od choroby	Disease Free Survival
DME	opóźniona eliminacja metotreksatu	Delayed Methotrexate Elimination

EoLT	leczenie w końcowym etapie życia	End-of-life treatment
ESF	Czas wolny od zdarzeń	Event Free Survival
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	European Society for Medical Oncology
EQ-5D-5L	kwestionariusz pięciowymiarowy EuroQol, skala pięciopoziomowa	EuroQol five-dimensional questionnaire, five-level scale
FTD	fotemustyna + tenipozyd + deksametazon	Photemusine + Teniposide + Dexamethasone
GLU	glukarpidaza	glucarpidase
HD	wysoka dawka	High-Dose
HDMTX	metotreksat w dużych dawkach	High-Dose Methotrexate
HDLV	leukoworyna w dużych dawkach	High-Dose Leucovorin
ICU	oddział intensywnej terapii	Intensive Care Unit
I.V.	podanie dożylnie	intravenous
ID	dawka pośrednia	Intermediate Dose
Id-MTX	metotreksat w dawce pośredniej	Methotrexate Intermediate-Dose Methotrexate
IFO	Ifosfamid	Ifosfamide
i.t.	dooponowo	intrathecal
LOS	długość pobytu	Length of Stay
lt	długoterminowy	long-term
MAP	methotrexate + doxorubicin + cisplatin	methotrexate + doxorubicin + cisplatin
MAPIE	MAP + Ifosfamide + Etoposide	MAP + Ifosfamide + Etoposide
MBVP	metotreksat + karmustyna + tenipozyd + prednizon	methotrexate + carmustine + teniposide + prednisone
MTX	metotreksat	methotrexate
NHL	chłoniak nieziarniczy	Non-Hodgkin's Lymphoma
OS	przeżycie całkowite	Overall Survival
PedsQL	pediatryczny kwestionariusz jakości życia	Pediatric Quality of Life Inventory
Ph	chromosom Philadelphia	Philadelphia chromosome
PCNSL	pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego	Primary Central Nervous System Lymphoma
PD	choroba postępująca	Progressive Disease
PFS	przeżycie wolne od progresji	Progression-Free Survival
PR	częściowa odpowiedź	Partial Response
R-MBVP	rytuksymab + MBVP	rituximab + MBVP
St	krótkoterminowy	short-term
TISS-28	system punktacji interwencji terapeutycznej-28	Therapeutic Intervention Scoring System-28
VRX	Voraxaze	Voraxaze
WBRT	radioterapia całego mózgu	Whole-brain radiotherapy

Wykaz aktów prawnych przywołanych w dokumencie

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

Wytyczne HTA	spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Obwieszczenie refundacyjne	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Ustawa o refundacji	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. (Dz.U. z 2025 r. poz. 99).
	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Voraxaze (VRX, glukarpidaza, GLU) w skojarzeniu z najlepszym standardem opieki (BSC, ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care) w porównaniu z samym BSC (bez GLU) u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX, ang. High-Dose Methotrexate), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację MTX (DME, ang. delayed methotrexate elimination), pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowanym samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu). Populację docelową doprecyzowują szczegółowo kryteria włączenia do programu lekowego, w ramach którego ma być dostępna wnioskowana technologia.

Metodologia

Opracowano model ekonomiczny, w którym przeprowadzono analizę efektywności kosztów (CEA, ang. Cost-Effectiveness Analysis) i analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. Cost-utility analysis) w celu oceny opłacalności glukarpidazy (Voraxaze) w skojarzeniu („on top”) z BSC w porównaniu z BSC, uwzględniającym leczenie ratunkowe leukoworyną (LV, ang. Leucovorin) stosowaną samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (tj. hemodializa, dializa otrzewnowa czy hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu).

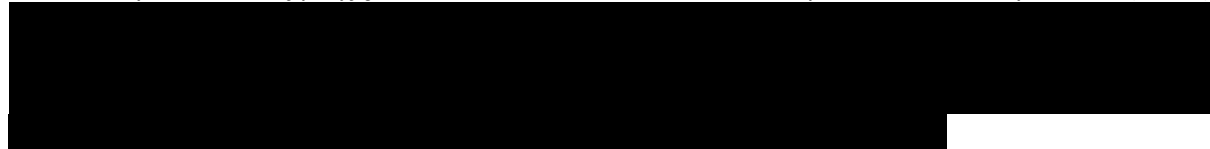
Uwzględniona populacja to dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. Acute Lymphoblastic Leukemia), pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, ang. Primary Central Nervous System Lymphoma) i kostniakomięsakiem (ang. Osteosarcoma).

Wynikami modelu były: koszt leczenia, liczba uzyskanych lat życia (LYG, ang. Life Year Gained), lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Year), inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) oraz inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. Incremental Cost-Utility Ratio).

Trzyczęściowy model składa się z modelu pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU, ang. Intensive Care Unit), modelu dializ w łańcuchu Markowa oraz modelu partycjonowanej analizy przeżycia (PartSA) dla długoterminowego przeżycia dla każdego typu nowotworu.

Założono, że wnioskowana technologia będzie refundowana w ramach wnioskowanego programu lekowego i będzie wydawana kwalifikującym się do programu świadczeniobiorcom bezpłatnie. Przyjęto również, że finansowanie leku odbywać się będzie w ramach nowo wydzielonej grupy limitowej.

W analizie podstawowej przyjęto rozliczanie kosztu leku Voraxaze na podstawie ilości opakowań (fiolek).



W związku z faktem, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, poszczególne wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach:

- + bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,

+ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (OWSA, ang. one-way sensitivity analysis) i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. Probabilistic Sensitivity Analysis) w celu określenia wpływu niepewności dotyczącej parametrów wejściowych na wyniki końcowe.

Wyniki analizy użyteczności kosztów w analizie podstawowej

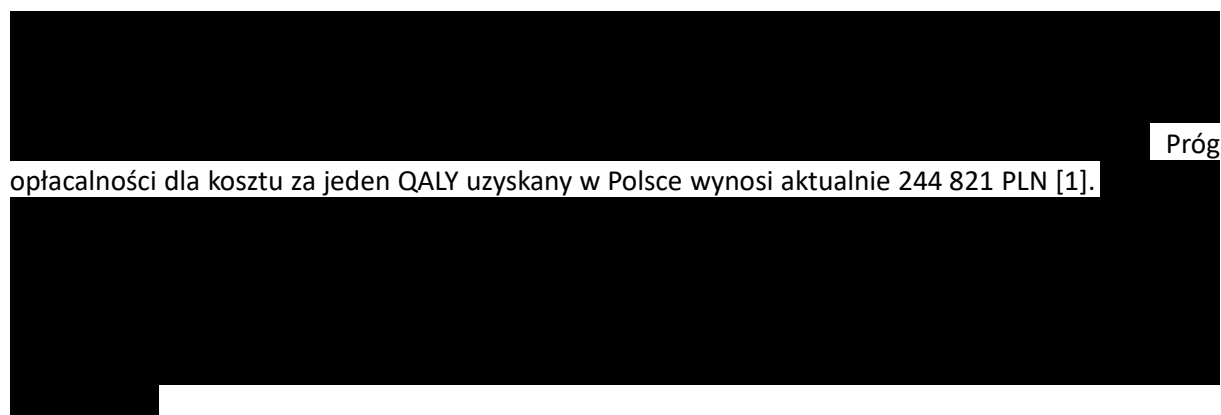


Tabela 1. Inkrementalne wyniki dotyczące kosztów użyteczności oraz ceny progowe – analiza podstawowa dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika i perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)	CZN progowa (PLN)
Perspektywa płatnika					
Dziecko	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorosły	ALL				
Dorosły	Kostniakomięsak				
Dorosły	PCNSL				
Perspektywa wspólna					
Dziecko	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorosły	ALL				
Dorosły	Kostniakomięsak				
Dorosły	PCNSL				

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)

Tabela 2. Inkrementalne wyniki dotyczące kosztów użyteczności oraz ceny progowe – analiza podstawowa dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika i perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)	CZN progowa (PLN)
Perspektywa płatnika					
Dziecko	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorosły	ALL				
Dorosły	Kostniakomięsak				

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)	CZN progowa (PLN)
Dorosły	PCNSL				
Perspektywa wspólna					
Dziecko	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorosły	ALL				
Dorosły	Kostniakomięsak				
Dorosły	PCNSL				

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



Tabela 3. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii Voraxaze

Wiek	Choroba	ICUR bez RSS	Prawdopodobieństwo opłacalności bez RSS (%)	ICUR z RSS	Prawdopodobieństwo opłacalności z RSS (%)
Perspektywa płatnika publicznego					
Dziecko	ALL				
Dorosły	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dorosły	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorosły	PCNSL				

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametry w największym stopniu wpływające na ICUR, zróżnicowane w zależności od rozpatrywanej subpopulacji, to:

- + horyzont czasowy,
- + stopa dyskonta QALY,
- + powierzchnia ciała,
- + koszt leku,
- + odsetek powrotu do leczenia.

Podejście egalitarne

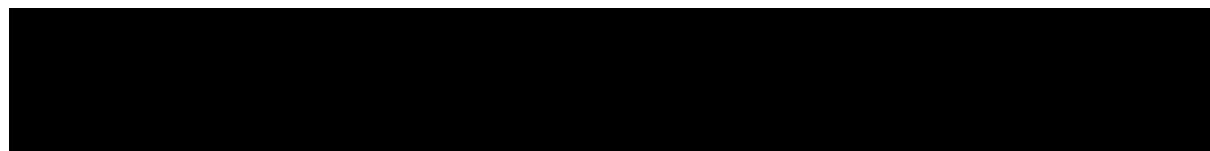
VRX (glukarpidaza), jako lek sierocy stosowany w skojarzeniu („on top”) ze standardową opieką (BSC), stanowi pierwszą technologię o udokumentowanej skuteczności klinicznej (PTEK) we wskazaniu ultrazadkim i powinna być rozpatrywana w tym kontekście. Sumaryczna liczba osób we wszystkich grupach pacjentów ze wskazaniami wyszczególnionymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), spełnia zarówno polskie kryteria (nie więcej niż 750 osób w populacji – zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] nr 17/2007¹), jak i brytyjski próg chorobowości dla choroby ultrazadkiej (1:50 tys. lub mniej). De facto GLU, jako PTEK stosowany w chorobie ultrazadkiej, powinna być rozpatrywana wyłącznie w podejściu egalitarnym, czyli bez względu na wyniki klasycznej analizy ekonomicznej, a akceptowalność refundacji GLU powinna wielokrotnie przewyższać próg opłacalności w Polsce. Mimo tego, prezentowane wyniki analizy ekonomicznej w większości podgrup mieszczą się poniżej progu opłacalności, a dla niektórych są wysoce opłacalne (poniżej 1PKB/osobę). Wyniki klasycznej analizy ekonomicznej powinny być w tym przypadku traktowane jako najbardziej konserwatywny scenariusz z możliwych. Wydaje się, że decyzja refundacyjna przy proponowanej cenie powinna obejmować całą populację określoną wskazaniami rejestracyjnymi, co może być tylko wzmocnione wnioskowaniem w podejściu egalitarnym.

Wnioski

Deterministyczna analiza efektywności kosztów wykazała, że VRX jest opłacalną technologią medyczną w DME indukowanym przez HDMTX u dzieci z ALL, PCNSL i kostniakomięsakiem oraz dorosłych z PCNSL i kostniakomięsakiem.



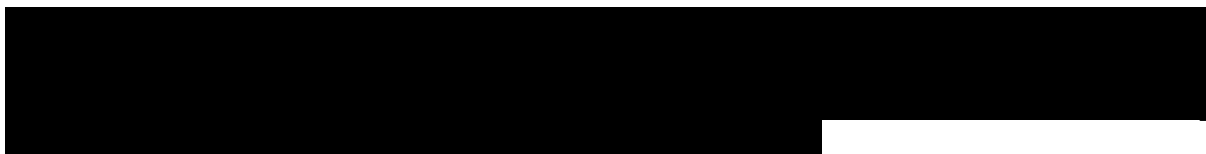
Wydaje się, że decyzja refundacyjna przy proponowanej cenie powinna obejmować całą populację określoną wskazaniami rejestracyjnymi. Wniosek ten może być tylko wzmocniony w podejściu egalitarnym, co do decyzji refundacyjno-cenowej dla leku sierocego stosowanego we wskazaniu ultrazadkim, który jest pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej dla osób w przebiegu chorób nowotworowych i który jest bardzo silną, szybko działającą interwencją medyczną, stosowaną w sytuacji zagrożenia zdrowia i życia chorych.



¹ Zarządzenie Nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2007 r. w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html>

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu



1. Metodyka analizy ekonomicznej

1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności kosztowej i opłacalności glukarpidazy (Voraxaze® [VRX]) w połączeniu z BSC w leczeniu DME, wywołanej przez HDMTX stosowane w leczeniu nowotworów w ramach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

1.2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny CUA i CEA został zdefiniowany za pomocą schematu PICO (Populacja, Interwencja, Komparator, Wyniki; ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome). Szczegóły znajdują się w analizie problemu decyzyjnego (APD).

1.2.1. Populacja

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłych i dzieci z jednym z następujących typów nowotworów,

- + Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL),
- + Kostniakomięsak,
- + Chłoniak nieziarniczy (NHL, ang. Non-Hodgkin's Lymphoma), w szczególności pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL),

którzy są leczeni HDMTX i doświadczają DME, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej. W niniejszej analizie nie rozpatrywano populacji chorych z nowotworami przerzutowymi, ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. Overall Survival) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. Progression-Free Survival) były dostępne tylko dla pacjentów z kostniakomięsakiem leczonych HDMTX, a nie dla innych typów nowotworów.

1.2.2. Interwencja

Analizowaną interwencją jest glukarpidaza (GLU, Voraxaze® [VRX]) w skojarzeniu z BSC. BSC obejmuje leczenie ratunkowe leukoworyną (LV) stosowaną samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (tj. hemodializa, dializa otrzewnowa czy hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu). VRX podaje się we wlewie dożylnym trwającym 5 minut w dawce 50 jednostek na kilogram masy ciała [2]. Zgodnie z wytycznymi konsensusu dotyczącymi podawania GLU u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym HDMTX oraz DME, optymalny czas podania GLU to 48-60 godzin po infuzji HDMTX [3]. W związku z tym model zakłada, że VRX została podana w przedziale czasowym 48-60 godzin od rozpoczęcia infuzji HDMTX.

1.2.3. Komparator

Komparatorem, który został uwzględniony w analizie jest standardowa terapii ratunkowa (BSC) z wykorzystaniem leukoworyny (LV) stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z metodami mechanicznymi (tj. hemodializą, dializą otrzewnową czy hemoperfuzją z węglem aktywnym, przy

jednoczesnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu), ponieważ są to standardowe procedury medyczne stosowane w celu złagodzenia zaburzeń czynności nerek w DME wywołanym przez HDMTX w Polsce.

Leczenie ratunkowe leukoworyną

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, w celu złagodzenia DME wywołanego przez HDMTX stosuje się wysokodawkowe dożylnie leukoworyny (LV), które dostępne są w dwóch postaciach, tj. folinianu wapnia lub kwasu lewofolinowego.

Zgodnie z obwieszczeniem ministra zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązujących od 1 stycznia 2026 r., folinian wapnia i kwas lewofolinowy są refundowane, jako leki chemioterapeutyczne stosowane w celu zmniejszenia toksyczności i przeciwdziałania skutkom działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak MTX, w leczeniu cytotoksycznym i w przypadkach przedawkowania zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, a także w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym.

Schematy ratunkowe leukoworyny różnią się w zależności od różnych protokołów HDMTX. W analizie przyjęto stosowanie leukoworyny według schematu zaadaptowanego z badania przeprowadzonego przez Ferreri i in. (2016) na pacjentach z PCNSL, jako przykład protokołu ratunkowego podania LV [4]. W publikacji przedstawiono, że stosowanie kwasu lewofolinowego w dawce doraźnej 15 mg/m² należy rozpocząć w okresie od 24 do 36 godzin po rozpoczęciu infuzji HDMTX i kontynuować dawkowanie co sześć godzin, aż poziom MTX w osoczu spadnie poniżej 0,1 mikromol/l (lub 0,05 mikromol/l, jeśli jest mierzalny) [4]. Jeśli stężenie MTX w osoczu nie zmniejszy się poniżej wartości progowej w ciągu 48 godzin, należy podać kwas lewofolinowy zgodnie z tabelą poniżej.

Tabela 4. Schemat dawkowania leukoworyny

Zmierzony poziom MTX (mikromol/l)	Sugerowana dawka kwasu lewofolinowego
< 0,5	15 mg/m ² co 6 godzin
< 1	50 mg/m ² co 6 godzin
1	100 mg/m ² co 6 godzin

Skróty: MTX - metotreksat (ang. methotrexate)

Nawodnienie i alkalizacja moczu

Skuteczne nawodnienie i alkalizacja moczu są niezbędne do klirensu nerkowego MTX. Roztwór nawadniający dożylnie należy podawać w dawce od 2,5 do 3,5 litra na m² dziennie, zaczynając od 4 do 12 godzin przed rozpoczęciem leczenia HDMTX. Ponieważ MTX wytrąca się w kwaśnym moczu, zasadowy (pH 7 lub wyższy) mocz sprzyja jego rozpuszczalności i zapobiega wytrącaniu się leku w kanalikach nerkowych, a tym samym zmniejsza ryzyko uszkodzenia nerek. Praktyka kliniczna pozwala na rozpoczęcie leczenia HDMTX tylko po osiągnięciu pH moczu ≥ 7 . Zasadowy odczyn moczu utrzymuje się po podaniu dożylnego roztworu wodorowęglanu sodu do momentu, gdy poziom MTX w osoczu spadnie poniżej 0,1 mikromola/l (lub 0,05 mikromola/l, jeśli jest mierzalny) [5].

Dializa

Metody mechaniczne, w tym przede wszystkim hemodializa, stanowią skuteczną interwencję w celu szybkiego usunięcia MTX, gdy standardowe terapie ratunkowe, tj. LV z nawodnieniem i alkalizacją są niewystarczające. Błona dializatora umożliwia dyfuzję MTX z krwi do dializatu, który jest następnie wyrzucany [6].

1.2.4. Efekty zdrowotne

Wyniki zdrowotne są oceniane poprzez porównanie wyjściowego ryzyka związanego z subpopulacjami pacjentów, interwencją i komparatorami, w oparciu o najlepsze dostępne dowody.

Zyskane lata życia (LYG)

Miara liczby dodatkowych lat życia, które dana osoba zyskuje dzięki interwencji zdrowotnej.

Lata życia skorygowane o jakość (QALY)

Rok życia skorygowany o jakość (QALY) to miara, która łączy w sobie zarówno ilość, jak i jakość przeżytego życia. Jeden QALY to rok życia w doskonałym zdrowiu. QALY są wykorzystywane do uchwycenia wartości poprawy zdrowia zarówno pod względem długości życia, jak i jakości życia. Wyrażone na skali, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza doskonałe zdrowie.

Unikanie przeszczepu nerki

Model oblicza liczbę pacjentów, którzy muszą być leczeni za pomocą VRX, aby uniknąć przeszczepu nerki.

1.3. Cena produktu leczniczego Voraxaze i wnioskowane warunki refundacji

Voraxaze jest dostępny na rynku w postaci 1000 jednostek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Cena zbytu netto jednej fiolki wynosi [REDAKTOWANE]. Zgodnie z wnioskowaniem dostępności w ramach programu lekowego, lek będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Założono, że lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej, a wnioskowana prezentacja będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie.

Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [1] wyznaczono urzędową cenę zbytu (UCZ), cenę hurtową brutto (CHB) oraz wysokość limitu finansowania. Ceny wnioskowanej prezentacji oraz koszty jednostkowe przedstawiono w tabeli poniżej.

W niniejszej analizie założono rozliczanie zużycia leku Voraxaze na podstawie zużytych fiolek.

[REDAKTOWANE]							
---------------	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 5. Ceny i koszt Voraxaze (PLN), w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]							

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6. Ceny i koszty Voraxaze (PLN), w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej w wariancie RSS

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.4. Koszt najlepszego standardu leczenia

W ramach najlepszego standardu leczenia (BSC) naliczono koszty leukoworyny, koszty zabiegów dializy (w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych) oraz koszty citrolytu stosowanego w celu alkalizacji moczu.

Pacjenci rozpatrywani w niniejszym modelowaniu mogą odbywać dializy w warunkach szpitalnych (w szczególności w trakcie hospitalizacji czy pobytu na oddziale intensywnej terapii) lub w warunkach ambulatoryjnych. W ramach wyodrębnionych produktów dedykowanych dializom dostępny jest produkt: 5.53.01.0001478: (Intensywna hemodializa) oraz produkt 5.53.01.0001472 (Ciągłe leczenie nerkozastępcze). Nie ma jednak wyodrębnionych produktów dla innych typów dializ (HDF czy dializy otrzewnowej), które można doliczać do leczenia w ramach hospitalizacji. Produkty te mogą natomiast

być rozliczane w ramach wybranych grup JGP¹. Założono, że pacjenci z DME w ramach wstępnego leczenia terapią ratunkową, zanim trafią na oddział ICU i gdy ewentualnie z niego wrócą, są hospitalizowani i rozliczani w ramach ryczału grup JGP (np. JGP L81 czy L82). Ze względu na fakt, że dotyczy to każdego pacjenta, który rozpoczął terapię ratunkową, przyjęto, że koszt ten jest nieróżniący. Ze względu na brak dokładnego rozkładu wykorzystania rozważanych produktów dializoterapii oraz uwzględnienia długoterminowej realizacji świadczeń dializ ambulatoryjnych, przyjęto konserwatywne założenie o naliczaniu kosztu dializ (doliczanego w ramach pobytu na ICU, jak i późniejszych dializ ambulatoryjnych) wedle ważonego kosztu dla dializ wykonywanych w warunkach ambulatoryjnych.

Dializy ambulatoryjne mogą być rozliczane następującymi produktami:

- + Dializa otrzewnowa, kod: 5.10.00.0000051,
- + Hemodializoterapia, hemodializa – świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym 5.10.00.0000091,
- + Hemodializoterapia, hemodiafiltracja, kod: 5.10.00.0000153,
- + Hemodializoterapia z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do oddziału, kod: 5.10.00.0000092,
- + Hemodializoterapia z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do oddziału, hemodiafiltracja, kod: 5.10.00.0000153.

Biorąc pod uwagę powyższe produktu wyznaczono ważony koszt dializoterapii wykorzystując odsetki stosowania danych metod (dializoterapia otrzewnowa 4%, hemodializa 96% – w tym zwykła hemodializa 92% oraz hemodiafiltracja 8%) na podstawie publikacji Dębska-Ślizień 2025 [38] oraz założenia o wykonywaniu 3 hemodializ w tygodniu i codziennych dializ otrzewnowych.

Wskazane koszty przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU), doliczane dodatkowo za osobodzień, opisano dokładnie w rozdziale 5.2.2.

Tabela 7. Koszt leukoworyny i citrolytu (PLN)

INN	Nazwa handlowa	Farmaceutyczna	Cena za opakowanie (PLN)	Cena za opakowanie (PLN)	Koszty jednostkowe (PLN)	Koszty jednostkowe (PLN)
			Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
Kwas lewofolinowy	Levofolic	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji 50 mg/ml, 1 x 9 ml	154,03	154,03	0,3423	0,3423
Kalii citras + Natrii citras + Acidum citricum	Citrolyt	Granulat do sporządzania roztworu doustnego,	70,93	51,78	0,3224	0,2354

¹ W ramach hospitalizacji dla grupy JGP L82 Ostra niewydolność nerek, Statystyki NFZ wskazują jedynie na rozliczanie produktów sumowanych nazwanych „dializy”, natomiast w przypadku grupy JGP L81 Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego >17 r.ż. wskazują możliwość rozliczenia procedur związanych zarówno z dializą otrzewnową (ICD 9 54.98), hemodializą (ICD 9 39.951) oraz ciągłym leczeniem nerkozastępczym (ICD 9 39.952)

INN	Nazwa handlowa	Farmaceutyczna	Cena za opakowanie (PLN)	Cena za opakowanie (PLN)	Koszty jednostkowe (PLN)	Koszty jednostkowe (PLN)
			Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
		46,4+39,1+14,5 g/100 g				

Skróty: INN - międzynarodowe nazwy niezastrzeżone (ang. International Nonproprietary Names); PLN - polski złoty

Tabela 8. Koszty dializ (PLN)

Rozliczany produkt	Kod procedury	Koszt (PLN)	Źródło
Dializoterapia (dorośli i dzieci)	Średni ważony koszt usługi dializy: Świadczona w warunkach ambulatoryjnych z 24-godzinny dyżurem i dostępem do oddziału nefrologii lub oddziału o profilu nefrologicznym; Koszty hemodiafiltracji; Koszty dializy otrzewnowej. Kod procedury: 5.10.00.0000092; 5.10.00.0000091; 5.10.00.0000153; 5.10.00.0000151	259,94	Zarządzenie 23/2026/DSOZ; Załącznik; Założenie: Zwykła hemodializa i HDF wykonywane 3 razy w tygodniu, dializa otrzewnowa raz dziennie. Odsetki wykonywania danych dializ na podstawie publikacji Dębska-Ślizeń i in. 2025 [38]; Doliczane jako koszt dializ ambulatoryjnych oraz koszt dializ na każdy dzień pobytu w ICU

Skrót: ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); PLN - polski złoty

1.5. Technika analityczna

Opracowano model ekonometryczny de novo, aby zbadać opłacalność VRX plus BSC w porównaniu z BSC. Stosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów użyteczności, w której koszty inkrementalne są wyrażone w złotych polskich (PLN), a inkrementalne efekty zdrowotne są wyrażone jako QALY, wynik końcowy jest wyrażony jako ICUR.

Ponadto zaprezentowano również wyniki analizy efektywności kosztów jako stosunek kosztów inkrementalnych w PLN za inkrementalny LYG (ICER).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi określonymi w obowiązujących przepisach, przeprowadzono także analizę progową, w ramach której wyznaczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Voraxaze, odpowiadające wartościom granicznym kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), równym ustawowemu progowi opłacalności technologii medycznych w Polsce. W świetle przyjętego w Polsce progu efektywności kosztowej, strategia terapeutyczna jest uznawana za kosztowo-efektywną w sytuacji, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności produktu krajowego brutto (PKB) per capita (art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy o refundacji). Aktualnie obowiązujący próg kosztowej efektywności w Polsce wynosi 244 821 PLN za dodatkowy QALY [1].

W dostępnych badaniach komparatorem było leczenie wspomagające (BSC), które nie stanowi refundowanej, odrębnej opcjonalnej technologii medycznej w rozumieniu ustawy o refundacji, lecz stanowi integralny element leczenia nad pacjentem w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo, BSC jest standardem postępowania o odmiennym mechanizmie działania i efekcie terapeutycznym wobec

glukarpidazy, tym samym nie odnaleziono badań z aktywnym refundowanym komparatorem. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

1.6. Perspektywa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (MZ 30.10.2023) oraz polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment) (AOTMiT 2016) analiza obejmowała wyliczenia z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych NFZ oraz perspektywy wspólnej obejmującej płatnika publicznego i pacjenta, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich związanych z rozpatrywanym problemem zdrowotnym. Uznaje się, że perspektywy te obejmują wszystkie istotne koszty, ponieważ finansowanie Voraxaze nie będzie związane ze współpłaceniem ze strony pacjenta – lek może być finansowany w ramach programu lekowego [7].

1.7. Horyzont czasowy

W analizie scenariusza podstawowego przyjęto 20-letni horyzont czasowy, z 25-letnim horyzontem badanym w OWSA.

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który uznaje się za obejmujący wszystkie istotne różnice w kosztach i wynikach zdrowotnych.

1.8. Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, w analizie scenariusza podstawowego przyjęto w modelu 5% roczną stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości w ramach modelu zbadano wpływ stopy dyskontowej na poziomie 0%, zarówno dla kosztów, jak i wyników, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi AOTMiT [7].

1.9. Struktura modelu ekonomicznego

W poniższej sekcji opisano strukturę modelu wykorzystywaną w CEA i CUA VRX w DME. Model został opracowany jako trzyczęściowy i obejmuje:

- + Rozkład beta długości pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU).
- + Model Markowa dla leczenia dializą.
- + Model przetrwania partycjonowanego (ang. Partitioned Survival Model) dla długoterminowego przeżycia pacjentów.

Pacjenci, u których wystąpiło DME, zostali rozdzieleni zgodnie z rozkładem beta do grupy leczonej na oddziale intensywnej terapii, po czym byli włączani do modelu Markowa. Pacjenci rozpoczynają w stanie „Dializa” i mogą przejść do jednego z następujących stanów: „Wyleczony”, „Lista oczekujących na przeszczep/ Dializa ambulatoryjna” lub „Zgon”.

Prawdopodobieństwo ponownego leczenia MTX po wyzdrowieniu z DME wyjaśniono bardziej szczegółowo w rozdziale 3. (parametry kliniczne). Pacjenci, którzy przeżyją DME, przechodzą do modelu analizy przeżycia dzielonego.

1.9.1. Szacowanie czasu powrotu do zdrowia po DME oraz rozpoczęcia dializoterapii

Czas pobytu na ICU dla pacjentów powracających do zdrowia po DME oszacowano oddzielnie dla dwóch ramion leczenia:

- + Voraxaze (VRX).
- + Najlepszy standard leczenia (BSC).

Do modelowania pobytu na ICU wykorzystano rozkład beta ze względu na jego elastyczność w reprezentowaniu ograniczonych, skośnych rozkładów o właściwościach zgodnych z tymi podanymi w doniesieniach naukowych. Zastosowanie rozkładu beta zapewnia, że pobyty na ICU pozostają w granicach klinicznie istotnych, eliminując nieprawdopodobne wartości ujemne lub nadmiernie długie, jakie mogą występować w przypadku rozkładów normalnych lub gamma.

Zastosowano rozkład prawoskośny dla ramienia VRX (wskazujący na krótszy pobyt), lewoskośny dla ramienia BSC (odzwierciedlający dłuższy pobyt na ICU). Czas pobytu na ICU był próbkowany z wykorzystaniem rozkładu beta (w funkcji R-`rgbeta()`) z uprzednio zdefiniowanymi parametrami:

$$ICU \sim Beta(\alpha, \beta) \times (max - min) + min$$

gdzie: α jest wymaganą średnią i β jest wymaganą wariancją oraz min i max określa dolną i górną granicę pobytu na ICU w celu powrotu do zdrowia po DME bez dializy.

Domyślne wartości parametrów to:

Tabela 9. ICU - Parametry rozkładu długości pobytu w dniach

Scenariusz	Średni czas pobytu na ICU (dni)	Minimalny pobyt na ICU (dni)	Maksymalny pobyt na ICU (dni)
VRX	0,8	0,1	18,5
BSC	8,3	0,1	18,5

Skróty: BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); VRX - Voraxaze

Analiza kliniczna oparta na systematycznym przeglądzie piśmiennictwa zidentyfikowała jedno nierandomizowane badanie kontrolne, które oceniało skuteczność GLU w kontekście długości pobytu w szpitalu i na ICU. Badanie to było analizą danych rzeczywistych, porównującą długość hospitalizacji, śmiertelność oraz ponowne przyjęcie wśród pacjentów z chorobą nowotworową objętych ubezpieczeniem Medicare, leczonych GLU lub standardową opieką [8] w latach 2010-2017. Szczegóły badania zostały opisane w sekcji „Skuteczność i bezpieczeństwo”.

W publikacji Demiralp i in. nie podano minimalnej długości pobytu (LOS, ang. Length of Stay), dlatego przyjęto minimalny czas hospitalizacji jako 0,1 dnia. Autorzy określili jedynie górną granicę różnicy długości pobytu na ICU pomiędzy ramionami VRX a chorymi dializowanymi (tabela 3. w oryginalnej publikacji [18,4 dnia]), w związku z czym maksymalny czas pobytu na ICU w modelu efektywności kosztowej wynosił 18,5 dnia [8].

1.9.2. Prawdopodobieństwo konieczności wdrożenia dializ i śmiertelność pacjentów hospitalizowanych

Im dłużej trwa powrót pacjenta do zdrowia po DME, tym większe prawdopodobieństwo poważnego uszkodzenia nerek i rozpoczęcia dializy w ramach protokołu leczenia DME.

Badania wykazały, że od 0% pacjentów z VRX rozpoczyna dializy z powodu ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang. Acute Kidney Injury) wywołanego toksycznością HDMTX, w porównaniu do 8,3% pacjentów

(58 pacjentów dializowanych / 701 ogółem) opierających leczenie wyłącznie na BSC w badaniu Demiralp i in. [8]. Przyjęto założenie, że pierwsze 60 godzin utrzymującego się toksycznego poziomu MTX nie skutkuje koniecznością rozpoczęcia dializ z powodu AKI wywołanego toksycznością HDMTX.

W związku z tym prawdopodobieństwo rozpoczęcia dializy oszacowano jako:

$$daysAtRisk = 8,3 - 60/24$$

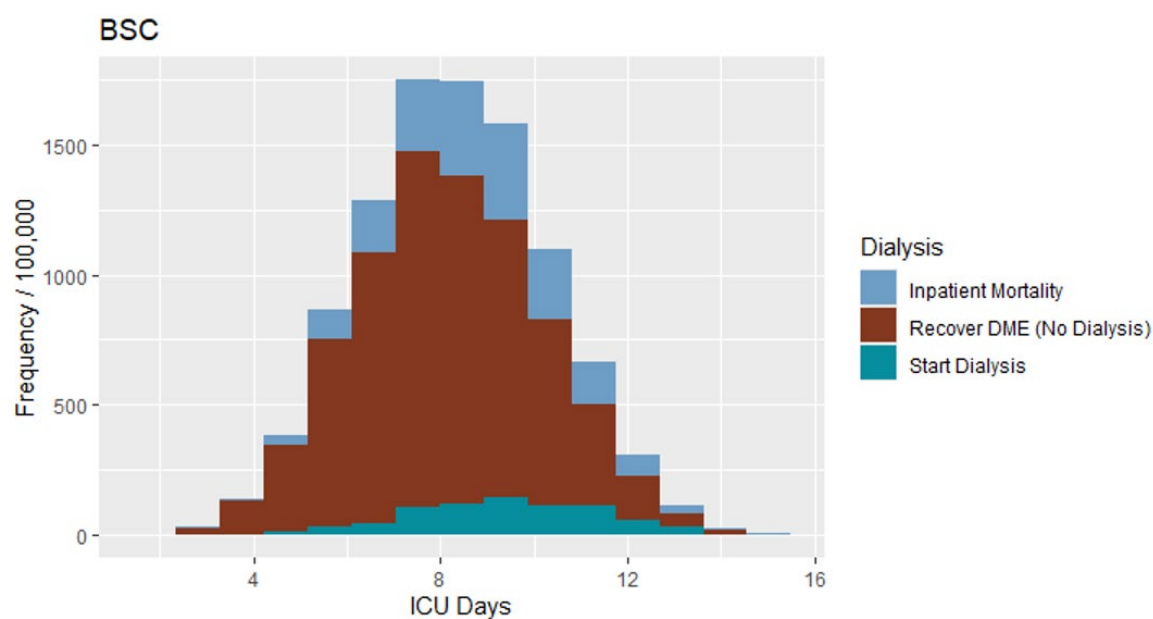
$$probabilityStartDialysis = daysICU * (8/daysAtRisk)/100$$

Gdzie

- + daysAtRisk to liczba dni z ryzykiem rozpoczęcia dializy, która jest potrzebna dla 8% pacjentów do rozpoczęcia dializy.
- + daysICU to czas spędzony na ICU przy utrzymującym się toksycznym poziomie MTX.

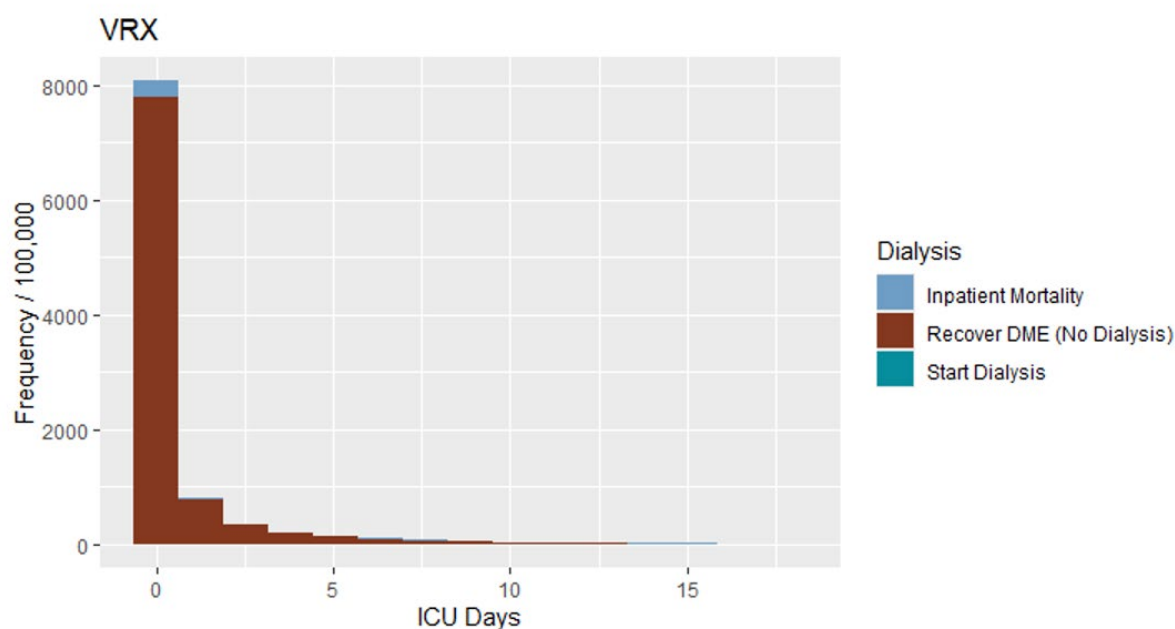
Model oblicza, że 3,3% pacjentów VRX i 20,8% pacjentów BSC umiera podczas pobytu w szpitalu. Dane wejściowe dotyczące śmiertelności w szpitalu pochodzą z badania Demiralp i in. (2019).

Pacjenci, którzy wymagają dializy, są następnie wprowadzani do modelu Markowa (tabela 9.) pozostając na ICU tak długo, jak długo wymagana jest dializa (tabela 8.) lub uszkodzenie nerek jest na tyle poważne, że wymagają długotrwałej wymiany nerki/przeszczepu.



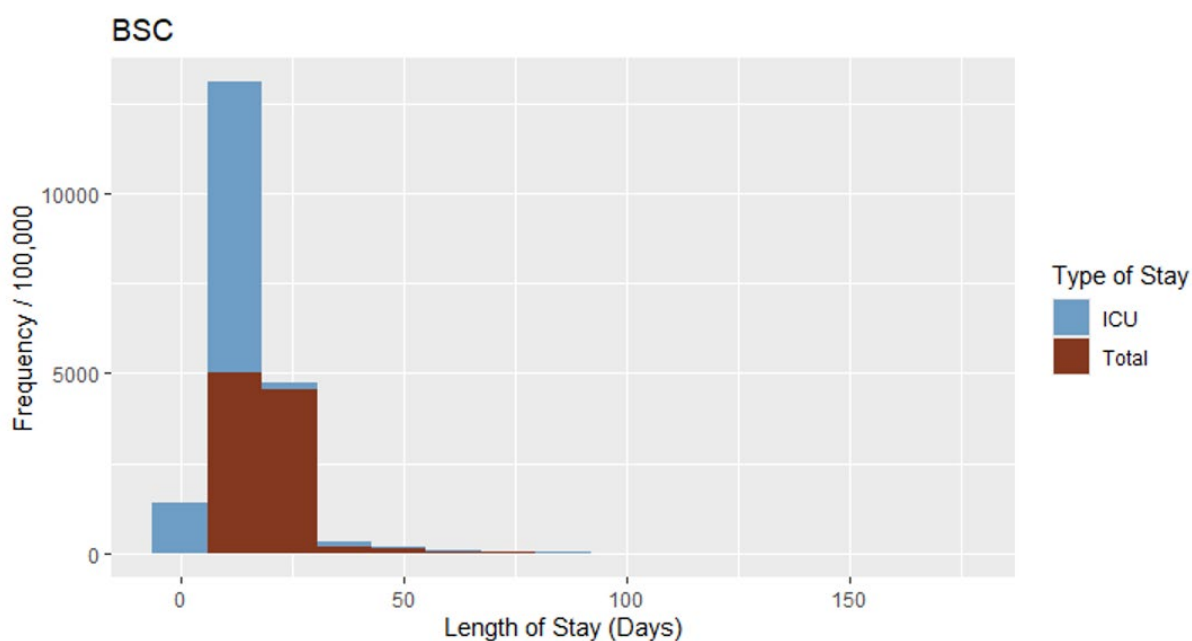
Skróty: BSC – najlepszy standard opieki (ang. Best Standard Care), DME – opóźniona eliminacja metotreksatu (ang. Delayed Methotrexate Elimination), ICU – oddział intensywnej opieki medycznej (ang. Intensive Care Unit)

Wykres 1. Dni na ICU i dializa w przypadku BSC



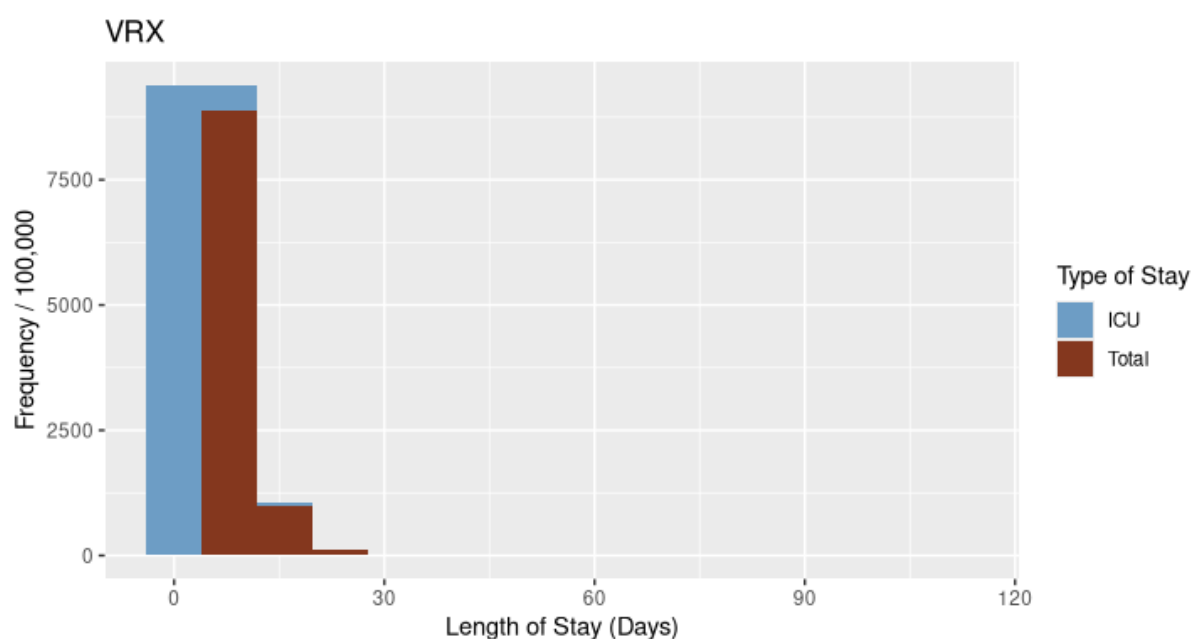
Skróty: DME – opóźniona eliminacja metotreksatu (ang. Delayed Methotrexate Elimination), ICU – oddział intensywnej opieki medycznej (ang. Intensive Care Unit), VRX – Voraxaze

Wykres 2. Dni na ICU i dializa w przypadku VRX



Skróty: BSC – najlepszy standard opieki (ang. Best Standard Care), ICU – oddział intensywnej opieki medycznej (ang. Intensive Care Unit)

Wykres 3. Pobyt w szpitalu w przypadku BSC



Skróty: ICU – oddział intensywnej opieki medycznej (ang. Intensive Care Unit), VRX – Voraxaze

Wykres 4. Pobyt w szpitalu w przypadku VRX

1.9.3. Model Markowa powrotu do zdrowia po dializoterapii

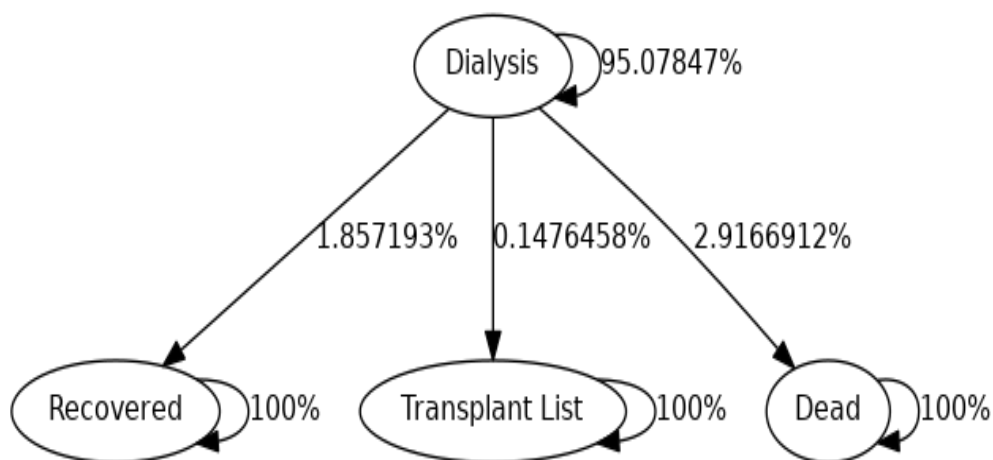
Losowo wybrani pacjenci z oddziału intensywnej terapii, zgodnie z rozkładem beta, wchodzą do modelu Markowa. Pacjenci wchodzą do modelu w stanie "Dializa" i mogą przejść do jednego z następujących stanów: "Wyleczony", "Lista oczekujących na przeszczep/Dializa ambulatoryjna", "Zgon". Model Markowa działa w horyzoncie czasowym 365 dni z cyklami dobowymi. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu Markowa pochodzą z publikacji Desai i in., którzy przedstawili prawdopodobieństwa przejść dla modelu Markowa dotyczącego AKI z roczną długością cyklu [9]. Roczne prawdopodobieństwa przejść przekształcono w codzienne prawdopodobieństwa przejść przy użyciu rozkładu na wartości własne, który jest sugerowaną metodą konwersji, jeśli model składa się z więcej niż dwóch stanów [10]. Rozkład na wartości własne, dekompozycja eigenowska (ang. eigendecomposition) to metoda algebry liniowej, która rozkłada macierz kwadratową na zbiór jej wektorów własnych oraz odpowiadających im wartości własnych.

- + Śmiertelność z powodu 90-dniowej dializy wynosi 58,6% [8].
- + 3% pacjentów poddanych hemodializie wymagało przeszczepu po 12 miesiącach [9].
- + Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli hemodializę, albo wyzdrowieli, albo zmarli, albo wymagają przeszczepu po 12 miesiącach (założenie własne). Przyjęte założenie jest spójne z obserwacjami z publikacji Demiralp i in. [8], w której dla żadnego z pacjentów nie odnotowano dłuższych hospitalizacji – przekraczających 12. miesięcy.

Ponownie obliczona macierz przejść dziennych przedstawiono w poniższej tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 10. Macierz przejścia przeliczona na cykl dobowy metodą dekompozycji własnej

Od / Do	Dializa	Wyleczony	Lista oczekujących na przeszczep/Dializa ambulatoryjna	Zgon
Dializa	95,0785	1,8572	0,1476	2,9167
Wyleczony	0,0000	100,0000	0,0000	0,0000
Lista oczekujących na przeszczep/Dializa ambulatoryjna	0,0000	0,0000	100,0000	0,0000
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	100,0000



Rysunek 1. Codzienna dializa - Model Markowa

1.9.3.1. Stany zdrowotne – model Markowa w pierwszych 90 dniach

W przypadku osób, które rozpoczynają dializę, model wykorzystuje następujące stany:

- + Dializa.
- + Wyleczony.
- + Lista oczekujących na przeszczep/ Dializa ambulatoryjna (pacjenci, którzy wymagają przeszczepu nerki i przychodzą na dializy ambulatoryjne 3 razy w tygodniu).
- + Zgon.

Tabela 11. Procentowy rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowotnym w okresie 90 dni

Dializa	Wyleczony	Lista oczekujących na przeszczep/ Dializa ambulatoryjna	Zgon	dzień
1,00000000	0,00000000	0,000000000	0,00000000	1
0,81720077	0,06898129	0,005483976	0,1083340	5
0,63495029	0,13775551	0,010951490	0,2163427	10
0,49334495	0,19119184	0,015199650	0,3002636	15
0,38332015	0,23271090	0,018500394	0,3654686	20
0,29783285	0,26497047	0,021065012	0,4161317	25
0,23141077	0,29003557	0,023057675	0,4554960	30
0,17980200	0,30951071	0,024605937	0,4860814	35
0,13970292	0,32464253	0,025808910	0,5098456	40
0,10854665	0,33639969	0,026743598	0,5283101	45
0,08433880	0,34553479	0,027469833	0,5426566	50
0,06552973	0,35263260	0,028034105	0,5538036	55
0,05091542	0,35814747	0,028472535	0,5624646	60
0,03956036	0,36243243	0,028813186	0,5691940	65
0,03073769	0,36576176	0,029077866	0,5744227	70
0,02388263	0,36834859	0,029283518	0,5784853	75

Dializa	Wyleczony	Lista oczekujących na przeszczep/ Dializa ambulatoryjna	Zgon	dzień
0,01855638	0,37035851	0,029443306	0,5816418	80
0,01441797	0,37192018	0,029567458	0,5840944	85
0,01120250	0,37313358	0,029663922	0,5860000	90

1.9.4. Model przetrwania partycjonowanego

Pacjenci, którzy wracają do zdrowia po dializie, przechodzą do modelu PartSA w oparciu o prawdopodobieństwo ponownego leczenia HDMTX. W przypadku ramienia BSC prawdopodobieństwo ponownego podania leku po DME jest oparte na badaniu Steward i in. (2016), które wykazało, że 25% dorosłych pacjentów z AKI stopnia ≥ 3 wznowiło terapię HDMTX w tej samej dawce co przed zdarzeniem.

Svahn i in. (2016) ocenili podawanie karboksypeptydazy G2 w celu opanowania DME indukowanego przez HDMTX u pacjentów pediatrycznych z ALL bez chromosomu Philadelphia. Spośród 47 dzieci włączonych do badania, 45 (96%) było w stanie wznowić leczenie HDMTX po leczeniu GLU [11]. W związku z tym model zakłada, że 96% pacjentów leczonych VRX (karboksypeptydazą G2) kontynuuje terapię HDMTX, podczas gdy pozostałe 4% przechodzi na MTX w dawce pośredniej (Id-MTX, ang. Intermediate-Dose Methotrexate).

Zarówno w przypadku ramienia BSC, jak i VRX zakłada się, że odsetek pacjentów, którzy nie kontynuują leczenia HDMTX, przejdzie na dawkowanie Id-MTX na podstawie Sakura i in. (2018).

Krzywe OS i przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. Disease Free Survival) / zdarzenia (EFS, ang. Event Free Survival) / progresji (PFS, ang. Progression Free Survival) dla ALL, kostniakomięsaka i PCNSL wyodrębniono odpowiednio z Sakura i in. (2018), Marina i in. (2016) oraz Bromberg i in. (2019).

W celu przeprowadzenia ekstrapolacji długoterminowego przeżycia w poszczególnych subpopulacjach dopasowano rozkłady parametryczne do odtworzonych danych indywidualnych pacjentów (IPD, *individual patient data*). Rekonstrukcję IPD przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji „IPDfromKM”, wersja 1.2.3.0, opracowanej w MD Anderson Cancer Center. W pierwszym etapie zdigitalizowano krzywe Kaplana-Meiera pochodzące z odpowiednich badań klinicznych (z wykorzystaniem WebPlotDigitizer), a następnie na ich podstawie odtworzono dane IPD. Dopasowanie rozkładów parametrycznych przeprowadzono z użyciem oprogramowania statystycznego R.

Ocenę jakości dopasowania przeprowadzono na podstawie wizualnej oceny zgodności przebiegu krzywych oraz analizy wskaźników statystycznych, tj. kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) oraz kryterium informacyjnego Bayesa (BIC). Niższe wartości AIC i BIC interpretowano jako wskazujące na lepsze dopasowanie modelu do danych.

Wykresy dopasowanych funkcji parametrycznych oraz tabelaryczne zestawienie wartości wskaźników statystycznych oraz tabelę zawierającą rozkład parametryczny uznany za najlepiej dopasowany dla każdego analizowanego punktu końcowego dotyczącego przeżycia, odrębnie dla każdej subpopulacji zawarto w Aneksie (rozdział 16.3.).

Chociaż w części analiz alternatywne funkcje parametryczne charakteryzowały się nieznacznie niższymi wartościami AIC/BIC, obserwowane różnice były niewielkie i nie wskazywały na jednoznaczną ani istotną przewagę któregoś z ocenianych rozkładów. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto rozkład Weibulla, który zapewniał akceptowalne dopasowanie zarówno w ocenie wizualnej, jak i w oparciu o kryteria statystyczne, a jednocześnie cechował się większą użytecznością z

perspektywy możliwości testowania różnych założeń modelowania. Rozkład Weibulla w szczególności umożliwia niezależną modyfikację parametrów kształtu i skali, co stanowi istotną zaletę w modelowaniu długoterminowego przeżycia dla schematu IdMTX w subpopulacjach, dla których nie były dostępne bezpośrednie dane dotyczące przeżycia długoterminowego (Marina i in. [15]; Bomberg i in. [16]).

Funkcja przeżycia Weibulla jest zdefiniowana jako:

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

gdzie:

λ : parametr skali, określa charakterystyczny czas przeżycia,

γ : parametr kształtu, określa, czy funkcja hazardu zwiększa się, czy maleje w czasie.

Ponadto, model Weibulla – obok modelu wykładniczego – jest jedną z najczęściej stosowanych parametrycznych metod modelowania przeżycia w ocenach technologii medycznych ocenianych przez NICE [12].

2. Dane wejściowe modelu

2.1. Identyfikacja danych wejściowych

Dane wejściowe modelu uzyskano w wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych. Także miary użyteczności dla ICU, modelu Markowa i PartSA zostały znalezione poprzez systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych o wysokiej czułości i są przedstawione w sekcji "Użyteczności stanów zdrowia".

Koszty zostały zaczerpnięte z Listy leków refundowanych dostępnej na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia i Rzeczypospolitej Polskiej [13]. Gdy refundowanych było wiele leków o tym samym INN, do obliczeń wzięto ten o najmniejszych kosztach jednostkowych.

Krzywe przeżycia dla każdego typu nowotworu uzyskano poprzez ukierunkowane wyszukiwanie doniesień naukowych (wyszukiwanie o wysokiej specyficzności – strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie, rozdział 16.4.).

2.2. Skuteczność i bezpieczeństwo

W wyniku przeglądu do analizy głównej włączono 14 badań pierwotnych i 1 badanie wtórne, w ramach, których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego GLU. Do włączonych badań pierwotnych tych należą badania eksperymentalne (prospektywne), będące badaniami jednoramiennymi oraz badania kohortowe z i bez grupy kontrolnej. Badania te oceniono pod względem heterogeniczności, w szczególności zwracając uwagę na charakterystykę włączonej do badań populacji oraz definicje punktów końcowych. Prospektywne badania jednoramienne typu „przed i po” (BAS, ang. Before-and-After Studies) stanowią wystarczające dowody naukowe na skuteczność tak silnej (jak się okazało) interwencji – biorąc pod uwagę, że oceniany problem zdrowotnych to choroba ultrarządka, zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie ma konieczności przedstawiania badań randomizowanych (RCT, ang. Randomized Controlled Trial) (można się pokusić o wniosek, że BAS są w tym przypadku lepszym materiałem dowodowym niż RCT). Co więcej, podawanie placebo w grupie kontrolnej w przypadku dostępności do przyczynowej, wysoce skutecznej i szybko działającej technologii medycznej, byłoby prawdopodobnie uznane za nieetyczne przez Komisję Bioetyczne. W tym świetle BAS są jedyną opcją metodyczną jaka może być przeprowadzona, jeśli chodzi o badania eksperymentalne.

Analiza kliniczna dotycząca leku Voraxaze (glukarpidaza) w celu zmniejszenia toksycznych stężeń MTX w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z DME lub zagrożonych toksycznością MTX, oparta na systematycznym przeglądzie literatury zgłosiła jedno nierandomizowane kontrolowane badanie raportujące dane dotyczące LOS u pacjentów otrzymujących GLU. Skuteczność GLU na LOS została zbadana w nierandomizowanym kontrolowanym badaniu Demiralp i in. [8], którym analizowano LOS w szpitalu, LOS na ICU, 30-dniową śmiertelność po przyjęciu do szpitala, 90-dniową śmiertelność po przyjęciu do szpitala oraz 90-dniowy wskaźnik ponownego przyjęcia do szpitala z powodu wszystkich przyczyn wśród pacjentów Medicare z DME leczonych GLU. Autorzy zbadali dane rozszczeń Medicare z lat 2010-2017 dotyczące pacjentów z chłoniakiem, siatkówczakiem, innymi określonymi złośliwymi nowotworami tkanki limfatycznej, w tym PCNSL, ALL i innymi złośliwymi chłoniakami, którzy byli hospitalizowani na ICU przez krótki okres i otrzymywali chemioterapię w szpitalu.

Badanie zdefiniowało trzy grupy badawcze: ramię GLU, ramię bez GLU z dializą oraz ramię bez GLU z lub bez dializy. Ramię GLU składało się z pacjentów, którzy otrzymali GLU podczas pobytu w szpitalu. Grupa bez GLU składała się wyłącznie z pacjentów PCNSL, którzy otrzymali chemioterapię w szpitalu i doświadczyli skutków ubocznych lub zatrucia z powodu terapii związanej z nowotworem podczas hospitalizacji. Grupa bez GLU została następnie podzielona na dwie podgrupy w zależności od tego, czy otrzymali dializę. Grupa dializa + składała się z pacjentów, którzy otrzymali dializę podczas pobytu w szpitalu, podczas gdy grupa dializa +/- obejmowała wszystkich pacjentów bez GLU, niezależnie od tego, czy przeszli dializę [8].

Aby uwzględnić różnice między badanymi grupami (GLU vs leczenie bez GLU), zastosowano metodę dopasowywania populacji na podstawie wskaźnika skłonności (ang. propensity scores method), wykonując ważenie odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting) w tej populacji [8]. Główne wyniki przedstawiono w tabeli 3. i tabeli 5. w opublikowanym badaniu [8]. Wyniki badania wykazały, że pacjenci otrzymujący GLU spędzili średnio 0,8 dnia na ICU, podczas gdy pacjenci bez GLU, którzy mogli otrzymać dializę, spędzili średnio 8,3 dnia na ICU.

2.3. Efekty długoterminowe

W celu zbadania długoterminowego przeżycia pacjentów, którzy wracają do zdrowia po hospitalizacji, model wymaga oszacowania OS dla pacjentów przyjmujących HDMTX z RCT. Przeprowadzono ukierunkowany przegląd piśmiennictwa w celu znalezienia badań, które opisują krzywe KM OS dla wskazanych populacji. Ukierunkowane wyszukiwanie literatury przeprowadzono przy użyciu dwóch podstawowych baz danych: PubMed i Google Scholar (strategię przedstawiono w rozdziale 15.4.). Szukano OS dla tych rozpoznajeń, w których HDMTX jest stosowany w leczeniu (ALL, kostniakomięsak i PCNSL [jako rodzaj NHL]). Poszukiwania ograniczono do badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich 10 lat.

Pod uwagę wzięto tylko publikacje pełno tekstowe, ponieważ dostarczają one danych dotyczących KM OS.

Kluczowymi kryteriami wyboru optymalnego badania do ekstrapolacji krzywej KM OS były:

- + Metodyka badania (przewaga badań eksperymentalnych).
- + Współczynnik cytowań czasopisma naukowego (Impact Factor).
- + Liczba uczestników.
- + Rok publikacji.

Przeprowadzono odpowiednio 11, 9 i 2 badania dotyczące kostniakomiesaka, PCNSL i ALL. Tabele w aneksie przedstawiają wyniki wyszukiwania według grup diagnostycznych. Natomiast wykresy przedstawiają ekstrapolowane krzywe OS i PFS. Poniższy tekst opisuje badania wybrane do ekstrapolacji danych OS. Poniższa tabela przedstawia najważniejsze informacje dotyczące uwzględnionych badań.

Tabela 12. Wybrane badania do ekstrapolacji

Autor (rok), czasopismo	Wskazanie	Interwencja i komparator	OS
Sakura i in. (2018) Białaczka	Ph-ujemne ALL (25-64 lata), u których osiągnięto całkowitą	Grupa HDMTX (115 pacjentów): MTX 3 g/m ² , winkrystyna 1,3 mg/m ² , IT-podwójna dawka w 1. i 15. Dniu oraz 6-merkaptopuryna 25 mg/m ² w dniach od 1 do 21. Grupa Id-MTX (114 pacjentów): tak samo jak w grupie HDMTX, z wyjątkiem dawki dla MTX 500 mg/m ² .	Po 5 latach: grupa HDMTX: 64%; grupa Id-MTX: 48%

Autor (rok), czasopismo	Wskazanie	Interwencja i komparator	OS
	remisję po leczeniu indukcyjnym		
Marina i in. (2016) Lancet Onkologia	Nowo zdiagnozowany, resekcyjny kostniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości w wieku ≤40 lat	Grupa MAP (310 pacjentów): cisplatyna 120 mg/m ² , doksorubicyna 37,5 mg/m ² na dobę w 1. i 2. dniu (w 1. i 6. tygodniu), a następnie 3 tygodnie później podawano metotreksat w dużej dawce 12 g/m ² w ciągu 4 godzin. Grupa MAPIE (308 pacjentów): MAP + wysoka dawka ifosfamid (14 g/m ²) w dawce 2,8 g/m ² na dobę z równoważną dawką mesny jako ochroną urologiczną, a następnie etopozytu 100 mg/m ² na dobę przez 1 godzinę w dniach 1–5.	Po 3 latach: grupa MAP: 72% (95% CI 67–77); grupa MAPIE: 77% (72–81)
Bromberg i in. (2019) Lancet Onkologia	Pacjenci (18–70 lat) z nowo rozpoznany PCNSL	Dwa 28-dniowe cykle terapii indukcyjnej: Grupa MBVP (100 pacjentów): dożylnie metotreksat 3 g/m ² w dniach 1 i 15, dożylnie karmustyna 100 mg/m ² w dniu 4., dożylnie tenipozyd 100 mg/m ² w dniach 2 i 3 oraz doustnie prednizon 60 mg/m ² w dniach 1–5. Grupa R-MBVP (99 pacjentów): MBVP + rytuksymab 375 mg/m ² w dniach 0, 7, 14 i 21 w cyklu 1 oraz w dniach 0 i 14 w cyklu 2. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne: wysokodawkowa cytarabina i niskodawkowa radioterapia całego mózgu (u pacjentów ≤60 lat).	Po 1., 2. i 3. latach: MBVP 79% (95% CI 69–86), 65% (55–74) i 61% (51–71); grupa R-MBVP: 79% (69–85), 71% (60–79) i 58% (46–68)

ISkróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. High-Dose Methotrexate); Id-MTX - metotreksat w dawce pośredniej (ang. Intermediate-Dose Methotrexate); MAP - metotreksat + doksorubicyna + cisplatyna; MAPIE - MAP + ifosfamid + etopozyd; MBVP - metotreksat + karmustyna + tenipozyd + prednizon; MTX - metotreksat (ang. methotrexate); PCNSL - Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); R-MBVP - rytuksymab + MBVP; y - rok (ang. year)

2.3.1. Ostra białaczka limfoblastyczna

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane z badania pt. "Terapia metotreksatem w wysokich dawkach znacząco poprawia przeżycie ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych: badanie III fazy przeprowadzone przez JALSG", w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo HDMTX w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL bez chromosomu Philadelphia (Ph-ujemna ALL). W badaniu III fazy losowo przydzielono 232 dorosłych pacjentów w wieku od 25 do 64 lat do grupy kontrolnej i badanej. 115 uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR, ang. Complete Remission), otrzymało HDMTX (3 g/m²), a 114 otrzymało Id-MTX (0,5 g/m²). Pierwszorzędowym punktem końcowym było DFS, podczas gdy drugorzędowymi punktami końcowymi były OS, wskaźnik CR i toksyczność [14].

5-letnie wskaźniki DFS były znacznie wyższe w grupie HDMTX (58%) w porównaniu z grupą Id-MTX (32%), z wartością p wynoszącą 0,0218, co potwierdza istotność statystyczną wyniku. W grupie HDMTX 5-letni wskaźnik OS wynosił 64% (95% CI 51; 74%), podczas gdy grupa Id-MTX miała 5-letni OS 48% (95% CI 37; 59%), bez istotności statystycznej różnic między grupami (p = 0,2381) [14].

2.3.2. Kostniakomięsak

Badanie EURAMOS-1, opublikowane w czasopiśmie The Lancet Oncology w 2016 r., było międzynarodowym, otwartym RCT III fazy. Jego celem było ustalenie czy dodanie ifosfamid i etopozytu (MAPIE) do standardowej chemioterapii pooperacyjnej z użyciem MTX, doksorubicyny i cisplatyny (MAP) poprawiło wyniki u 618 pacjentów z kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości ze słabą odpowiedzią histologiczną na przedoperacyjny MAP (≤10% realnego guza). Kwalifikujący się uczestnicy byli w wieku 40 lat lub młodszy i mieli guzy możliwe do operacji.

Grupa interwencyjna (MAPIE) otrzymywała MTX (12 g/m² w ciągu 4 godzin w 4., 5., 9., 10. tygodniu), dokсорubicynę (37,5 mg/m²/dobę w dniach 1–2, 1. i 6.), cisplatynę (120 mg/m² w ciągu 2 dni w 1. i 6. tygodniu), ifosfamid (14 g/m² w ciągu 5 dni z uroprotekcją mesną przez 3 cykle, następnie 9 g/m² przez 3 dni przez 2 cykle) i etopozyd (100 mg/m²/dobę przez 1 godzinę przez 5 dni podczas 3 cykli). Grupa kontrolna (MAP) otrzymywała MTX (ten sam schemat), dokсорubicynę i cisplatynę bez dodatkowych leków.

Całkowite przeżycie było drugorzędnym punktem końcowym. Współczynnik ryzyka (HR, ang. Hazard Ratio) dla MAPIE w porównaniu z MAP wynosił 0,97 (95% CI 0,73; 1,29; p = 0,86). Po 3 latach całkowite przeżycie wynosiło 72% (95% CI 67; 77) w grupie MAP i 77% (95% CI 72; 81) w grupie MAPIE, nie wykazując istotnej różnicy [15].

2.3.3. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego

Badanie HOVON 105/ALLG NHL 24 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy opublikowanym w The Lancet Oncology w 2019 r. [16]. Zbadano, czy dodanie rytuksymabu do schematu chemioterapii opartego na HDMTX poprawia wyniki leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z PCNSL. Wzięło w nim udział 199 pacjentów w wieku od 18 do 70 lat. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej MBVP (metotreksat, karmustyna, tenipozyd, prednizon) z rytuksymabem lub bez rytuksymabu. Schemat chemioterapii składał się z dożylnego podawania metotreksatu w dawce 3 g/m² w dniach 1. i 15., dożylnego podawania karmustyny w dawce 100 mg/m² w 4. dniu, dożylnego podawania tenipozydu w dawce 100 mg/m² w dniach 2. i 3. oraz doustnego prednizonu w dawce 60 mg/m² w dniach 1–5. U pacjentów z grupy rytuksymabu (R-MBVP) rytuksymab dodawano dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniach 0., 7., 14. i 21. podczas pierwszego cyklu oraz w dniach 0. i 14. podczas drugiego cyklu. Schemat podawano w dwóch 28-dniowych cyklach. OS po 1, 2 i 3 latach wynosił odpowiednio 79% (95% CI 69; 86), 65% (55; 74) i 61% (51; 71) odpowiednio dla grupy MBVP oraz 79% (69; 85), 71% (60; 79) i 58% (46; 68) dla grupy R-MBVP.

Parametry kształtu i skali dla dopasowanych krzywych OS i PFS są przedstawione w tabeli 13. gdzie:

- + st_HD_OS = krótkoterminowe, MTX w wysokiej dawce, przeżycie całkowite.
- + It_HD_OS = długoterminowe, MTX w wysokiej dawce, przeżycie całkowite.
- + st_ID_OS = krótkoterminowe, MTX w dawce pośredniej, przeżycie całkowite.
- + It_ID_OS = długoterminowe, MTX w dawce pośredniej, przeżycie całkowite.
- + st_HD_PFS = krótkoterminowe, MTX w wysokiej dawce, przeżycie wolne od progresji choroby.
- + It_HD_PFS = długoterminowe, MTX w wysokiej dawce, przeżycie wolne od progresji choroby.
- + st_ID_PFS = krótkoterminowe, MTX w dawce pośredniej, przeżycie wolne od progresji choroby.
- + It_ID_PFS = długoterminowe, MTX w dawce pośredniej, przeżycie wolne od progresji choroby.

Ponieważ nie były dostępne żadne badania dotyczące wpływu leczenia dawką średnią lub niską w porównaniu z dawką wysoką MTX w przypadku kostniakomięsaka lub PCNSL, wpływ leczenia na PFS i OS (pod względem kształtu – formy czynnościowej i skali – częstości zdarzeń) zaobserwowany w badaniu obejmującym pacjentów z ALL [14] zastosowano do krzywych OS i PFS w przypadku dużych dawek MTX w przypadku kostniakomięsaka i PCNSL, a wyniki przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 13. Kształt i parametry skali funkcji przeżycia Weibulla (z badań)

kształt	skala	skala_se	kształt_se	Ref	typ	split	N	n
2,8704537	12,268043	1,073002	1,186636	st_HD_OS	ALL	18	115	26
0,5600938	657,111700	1,678658	1,205453	lt_HD_OS	ALL	18	115	89
3,0734382	11,412506	1,069355	1,178070	st_HD_PFS	ALL	18	115	26
0,5442981	550,454582	1,609814	1,192639	lt_HD_PFS	ALL	18	115	89
3,1759687	12,795951	1,067116	1,175065	st_ID_OS	ALL	18	114	26
0,7382609	157,502826	1,260367	1,147702	lt_ID_OS	ALL	18	114	88
3,1971939	11,906762	1,058394	1,141752	st_ID_PFS	ALL	18	114	34
0,6594950	106,937793	1,259329	1,137449	lt_ID_PFS	ALL	18	114	80
3,5646311	13,171125	1,050336	1,144321	st_HD_OS	Kostniakomięsak	18	310	36
0,7049215	258,498133	1,280744	1,115683	lt_HD_OS	Kostniakomięsak	18	310	274
2,1721562	10,279842	1,047601	1,081715	st_HD_PFS	Kostniakomięsak	18	310	108
0,6484148	367,695030	1,434478	1,147436	lt_HD_PFS	Kostniakomięsak	18	310	202
1,5517045	10,008670	1,135019	1,179999	st_HD_OS	PCNSL	18	100	28
1,1193686	91,524180	1,275035	1,211277	lt_HD_OS	PCNSL	18	100	72
1,6342371	7,144435	1,100730	1,122412	st_HD_PFS	PCNSL	18	100	45
0,9704288	98,106423	1,375917	1,241887	lt_HD_PFS	PCNSL	18	100	55

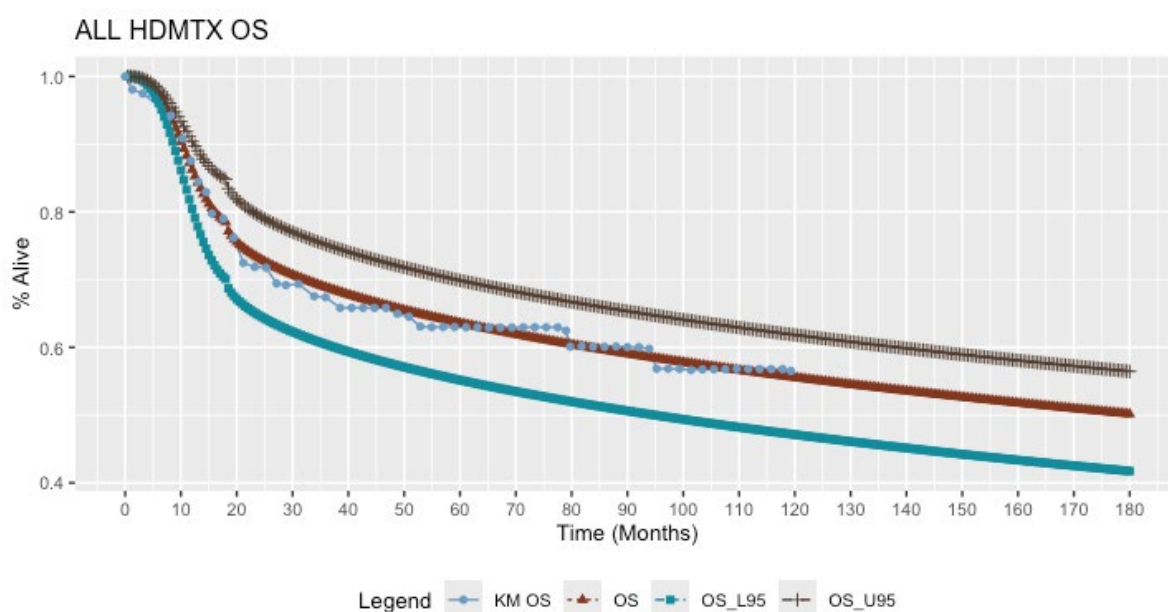
Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); HD - wysoka dawka (ang. High-Dose); ID - dawka pośrednia (ang. intermediate dose); lt - długoterminowy (ang. long-term); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); st - krótkoterminowy (ang. short-term)

Tabela 14. Kształt i parametry skali funkcji przeżycia Weibulla (estymowane)

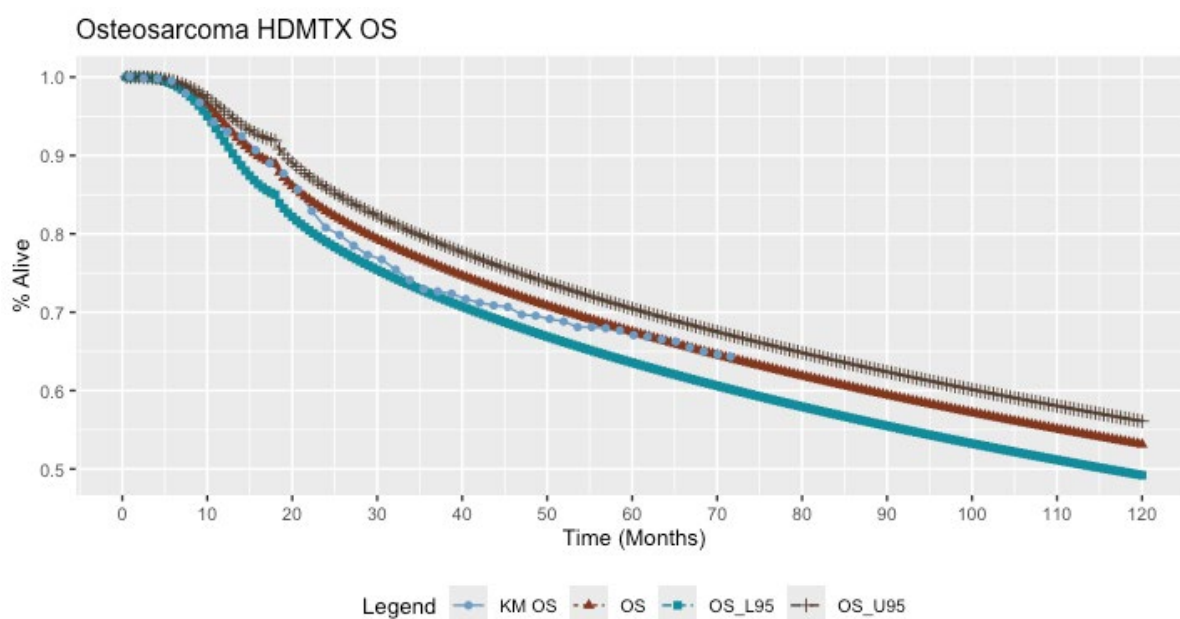
kształt	skala	skala_se	kształt_se	Ref	typ	split	N	n
3,9440304	13,737893	1,050336	1,144321	st_ID_OS	Kostniakomięsak	18	310	36
0,9291586	61,959308	1,280744	1,115683	lt_ID_OS	Kostniakomięsak	18	310	274
2,2596207	10,725044	1,047601	1,081715	st_ID_PFS	Kostniakomięsak	18	310	108
0,7856473	71,432769	1,434478	1,147436	lt_ID_PFS	Kostniakomięsak	18	310	202
1,7168593	10,439354	1,135019	1,179999	st_ID_OS	PCNSL	18	100	28
1,4754423	21,937392	1,275035	1,211277	lt_ID_OS	PCNSL	18	100	72
1,7000416	7,453848	1,100730	1,122412	st_ID_PFS	PCNSL	18	100	45
1,1758133	19,059310	1,375917	1,241887	lt_ID_PFS	PCNSL	18	100	55

Skróty: ID - dawka pośrednia (ang. intermediate dose); lt - długoterminowy (ang. long-term); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); st - krótkoterminowy (ang. short-term)

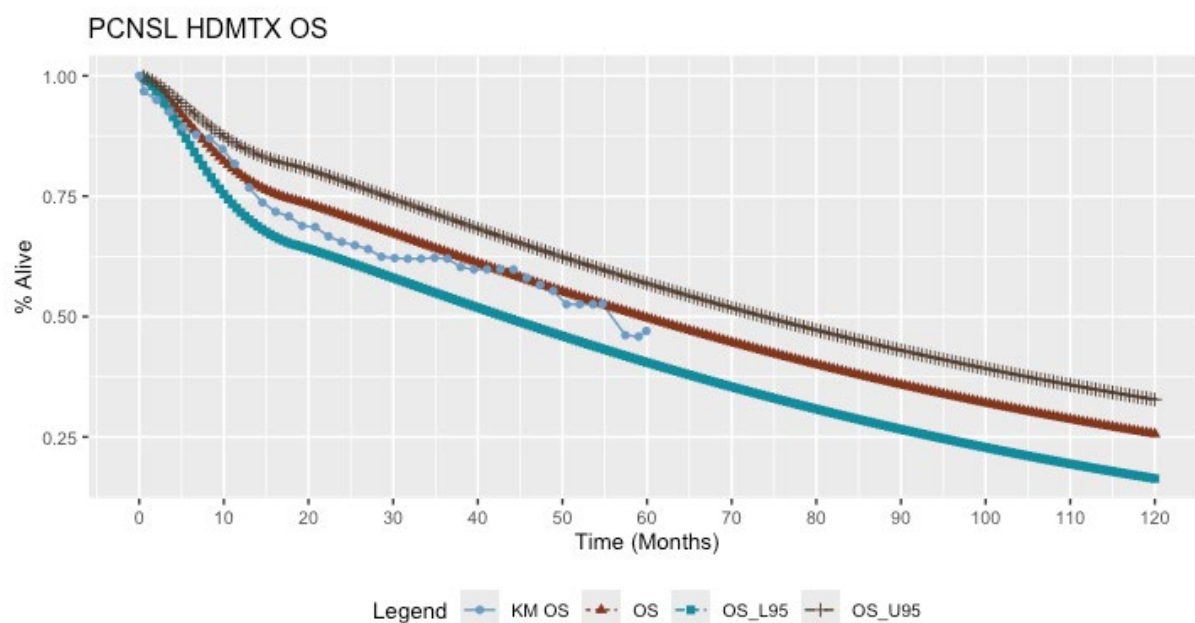
Ekstrapolowane krzywe dla MTX o w wysokiej dawce przedstawiono poniżej.



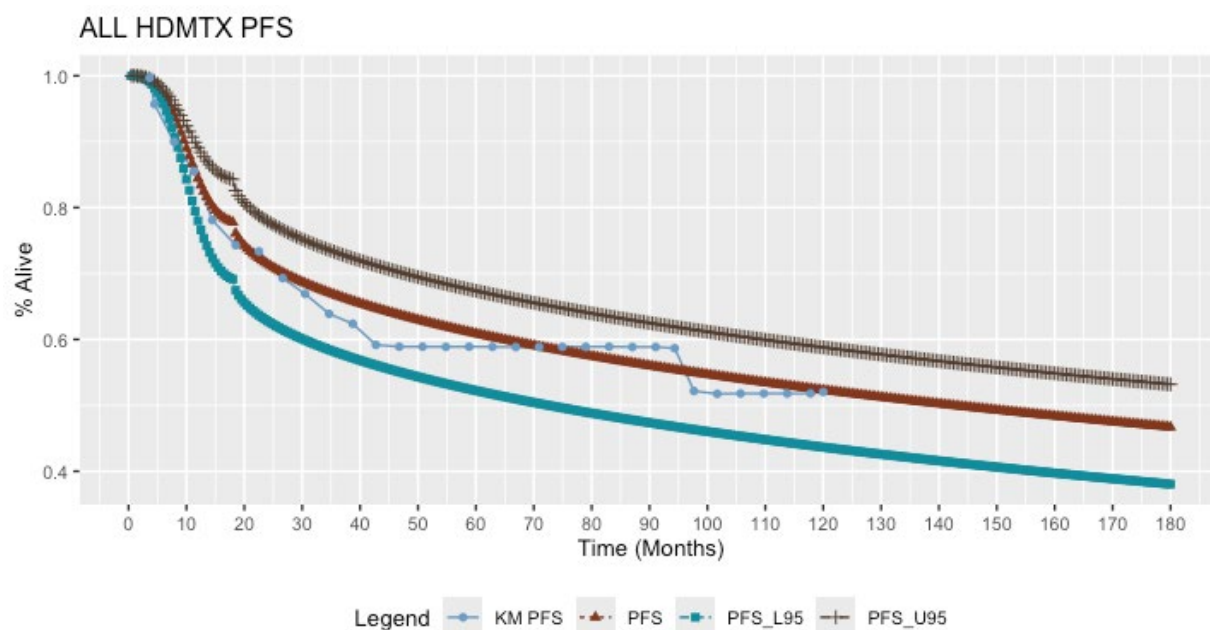
Wykres 5. Ekstrapolowany OS dla ALL — Sakura i wsp. 2018



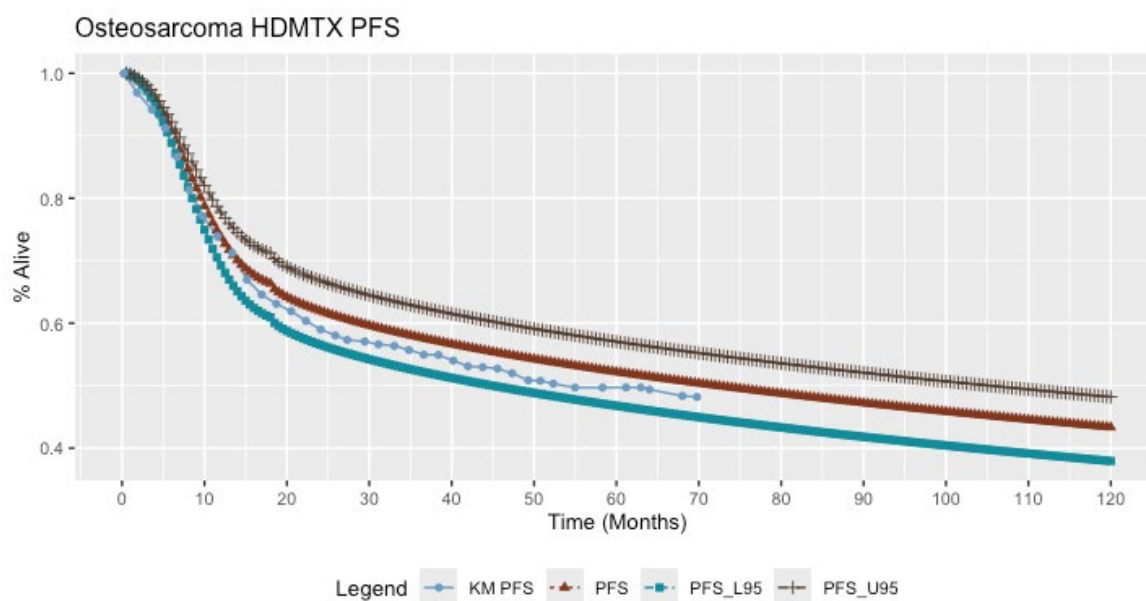
Wykres 6. Ekstrapolowany OS dla kostniakomięsaka - Marina i in. 2016



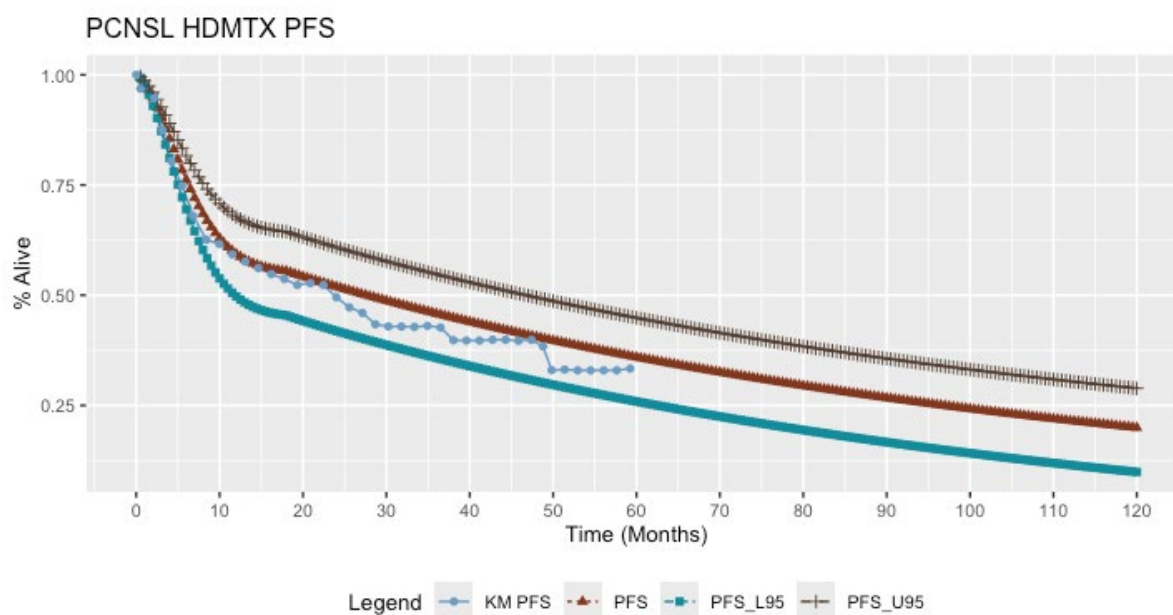
Wykres 7. Ekstrapolowany OS dla PCNSL - Bromberg i in. 2019



Wykres 8. Ekstrapolowany PFS dla ALL - Sakura i in. 2018



Wykres 9. Ekstrapolowany PFS dla kostniakomięsaka - Marina i in. 2016



Wykres 10. Ekstrapolowany PFS dla PCNSL - Bromberg i in. 2019

3. Parametry kliniczne modelu

Poprzez systematyczne wyszukiwanie zidentyfikowaliśmy badanie autorstwa Steward i wsp., które zbadało wpływ AKI wywołanego przez HDMTX na wskaźniki hospitalizacji i dostosowanie dawki chemioterapii. Spośród czterech pacjentów, u których wystąpiło AKI stopnia 3-4, jeden pacjent (25%) kontynuował HDMTX na pierwotnym poziomie dawkowania [17]. Opierając się na tych wynikach, model zakłada, że 25% pacjentów, którzy przeszli dializę i osiągnęli stan "Wyleczony", wznowia terapię HDMTX. Pozostałe 75% pacjentów przeszło na Id-MTX (500 mg/m²), z PFS i OS ekstrapolowanym z ramienia Id-MTX z badania Sakura i in. [18]. Ekstrapolowane krzywe przeżycia zarówno dla ramion HDMTX, jak i Id-MTX przedstawiono na wykresach 11. i 12. poniżej.

Svahn i in. ocenili zastosowanie karboksypeptydazy G2 w leczeniu DME indukowanego przez HDMTX u pacjentów pediatrycznych z ALL bez chromosomu Philadelphia otrzymujących HDMTX. Spośród 47 dzieci włączonych do badania, 45 (96%) było w stanie wznowić terapię HDMTX po podaniu karboksypeptydazy G2 [11]. W związku z tym na rzecz modelu przyjęto założenie, że 96% pacjentów leczonych VRX kontynuuje leczenie HDMTX, podczas gdy pozostałe 4% przechodzi na Id-MTX.

Wykresy 11. i 12. przedstawiają krzywe KM i dopasowania regresji Weibulla dla dużych i średnich dawek MTX obserwowanych u pacjentów z ALL [14]. Zostały one wykorzystane do utworzenia mnożnika efektu leczenia podanego w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wpływ dużej i średniej dawki MTX na parametry kształtu i skali funkcji przeżycia Weibulla

Parametr	Mnożnik kształtu	Mnożnik skali
Krótkoterminowy OS	1,11	1,04
Długoterminowy OS	1,32	0,24
Krótkoterminowy PFS	1,04	1,04
Długoterminowy PFS	1,21	0,19

Skróty: OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival)

Pozwala to na szczegółową analizę wrażliwości skutków zmniejszenia/odstawienia dawki MTX w zależności od rodzaju nowotworu i grupy pacjentów, tak aby parametry miały oczywiste znaczenie kliniczne:

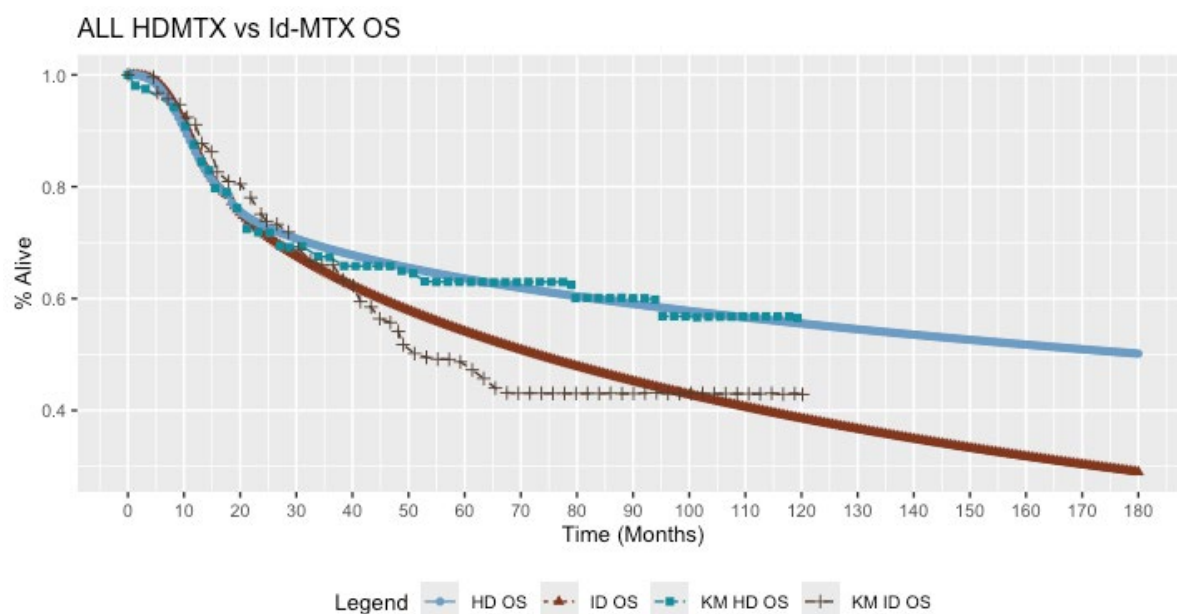
Mnożnik kształtu: wpływ na rozkład zdarzeń.

- + Mniej niż 1 = zdarzenia rozłożone wcześniej.
- + Równa 1 = brak wpływu na rozkład zdarzeń.
- + Większe niż 1 = zdarzenia rozłożone później.

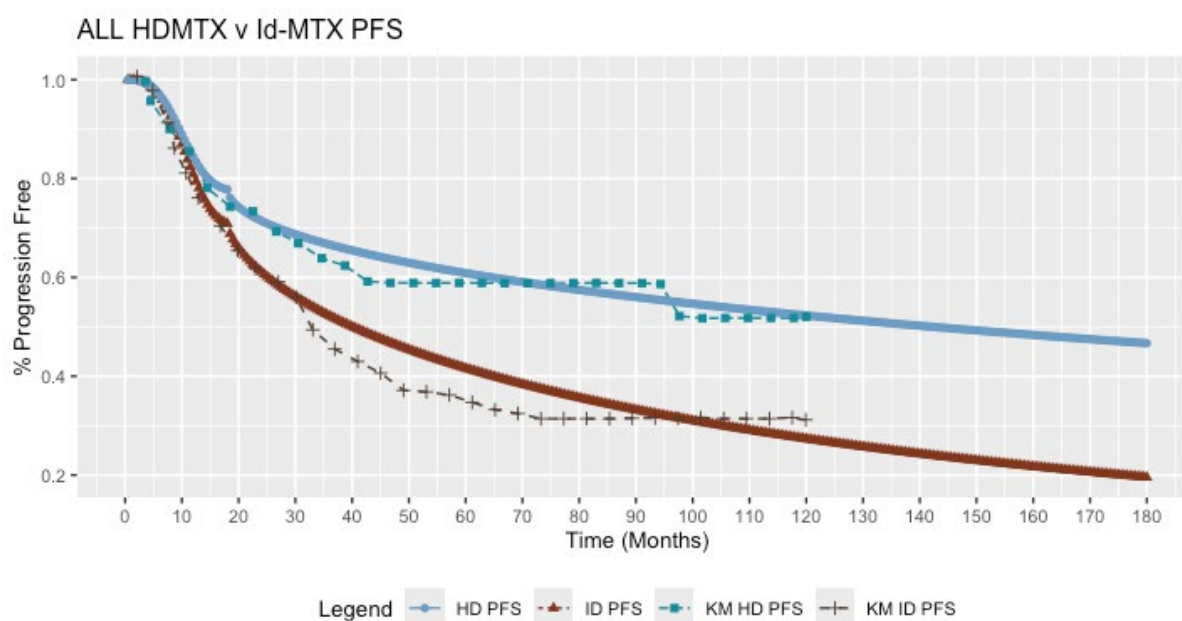
Mnożnik skali: wpływ na tempo występowania zdarzeń.

- + Mniej niż 1 = Tempo zdarzeń wzrasta (0,5 = dwa razy szybciej).
- + Równa 1 = Brak wpływu na tempo występowania zdarzeń.
- + Większe niż 1 = Tempo zdarzeń maleje (2 = dwa razy wolniej).

Parametry można następnie modyfikować, aby zmieniać założenia związane z obniżeniem dawki MTX. Tylko długoterminowe mnożniki skali OS i PFS były statystycznie istotnie różne od 1, z około 4 razy większym wskaźnikiem zgonów i 5 razy szybszym postępem choroby w przypadku MTX w średniej dawce w porównaniu z MTX w dużych dawkach (0,24 i 0,19 w tabeli 15.) po 18 miesiącach (podział na okres krótkoterminowy/długoterminowy).



Wykres 11. Ekstrapolowany OS dla ALL - Sakura i in. 2018



Wykres 12. Ekstrapolowany OS dla ALL - Sakura i in. 2018

4. Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w celu uzyskania danych wejściowych dotyczących miar użyteczności na rzecz modelu. Przeszukiwanie przeprowadzono oddzielnie dla różnych części modelu, ponieważ obejmują one różne typy nowotworów.

4.1. Użyteczności stanów zdrowia w modelu Markowa

Miary użyteczności na rzecz modelowania w łańcuchach Markowa pochodzą z publikacji będącej przeglądem systematycznym dotyczącym stosowania leku Voraxaze w nefrotoksyczności związanej z MTX [19]. W tabeli 64. tego przeglądu systematycznego podsumowano badania raportujące użyteczności.

Przeprowadzono też niezależne, systematyczne wyszukiwanie w zakresie użytecznościami związanymi z dializami. Ponieważ w żadnym z badań nie stwierdzono wyników użyteczności dla dializ ambulatoryjnych, oparto się na różnicy w indeksie EQ-5D w populacji ogólnej (0,845) i badanych pacjentach, którzy są na terapii nerkozastępczej (0,676) sześć miesięcy po przyjęciu na ICU [20]. Spadek użyteczności -0,169 zastosowano u pacjentów, którzy wchodzą w stan "Dializa ambulatoryjna", aby obliczyć użyteczność zdrowotną pacjentów wchodzących w ten stan.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeglądu zamieszczono w Aneksie (rozdział 15.2.).

4.1.1. Użyteczności dla ostrej białaczki limfoblastycznej

Systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych dla stanów OS i PFS w ALL przeprowadzono w bazie danych PubMed stosując zapytania z następującymi słowami kluczowymi:

"Acute lymphoblastic leukemia" AND ("Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL")

Poszukiwania zostały ograniczone do badań z ostatnich 5 lat jako publikacja pełno tekstowa dostępna online, napisana w języku angielskim i przeprowadzona na ludziach.

W wyniku poszukiwań znaleziono 290 publikacji. Większość badań opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, ang. Health-Related Quality of Life) przeprowadzono na populacji pediatrycznej, a wyniki uzyskano za pomocą pediatrycznego kwestionariusza jakości życia (ang. PedQL, Pediatric Quality of Life Inventory). Zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym prospektywnie wyznaczono użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D, a jego opis znajduje się poniżej.

Lepretre i in. przeprowadzili nieinterwencyjne, wieloośrodkowe, przekrojowe badanie z ekstrakcją danych z wykresów retrospektywnych i prospektywnym gromadzeniem zgłaszanych przez pacjentów wyników dotyczących jakości życia dorosłych z ALL we Francji [21]. Badanie przeprowadzono w okresie od 30 marca 2018 r. do 18 stycznia 2019 r. w różnych ośrodkach hematologicznych we Francji na łącznej liczbie 219 pacjentów. W badaniu przedstawiono użyteczności zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D3L oraz podano miary użyteczności dla terapii pierwszej linii (0,573 (SD 0,255)) i terapii ratunkowej (0,263 (SD 0,378)) [21]. Podane miary użyteczności zostały przyjęte w modelu jako parametry użyteczności odpowiednio dla stanów CEM PFS i PD.

4.1.2. Użyteczności dla pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego

Systematyczne wyszukiwanie miar użyteczności stanów zdrowia w PCNSL przeprowadzono tą samą metodą, co w przypadku użyteczności stanów zdrowia dla ALL. Początkowe wyszukiwanie, które przeprowadzono z zapytaniem, które nie obejmowało "cost-effectiveness", nie przyniosło pożądanych wyników. W związku z tym przeprowadzono kolejne wyszukiwanie przy użyciu następujących słów kluczowych:

("Primary central nervous system lymphoma" OR "Primary CNS lymphoma") AND ("Cost-effectiveness" OR "Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL")

Poszukiwania były ograniczone do ostatnich 5 lat, publikacji w języku angielskim, dostępnych jako pełny tekst w internecie i które zostały przeprowadzone na ludziach.

Beca i in. opublikowali analizę efektywności kosztowej (CE, ang. Cost Effectiveness) rytuksymabu z metotreksatem, cytarabiną i tiotepą w leczeniu pacjentów z PCNSL [22]. Autorzy przedstawili wartości użyteczności dla różnych faz leczenia, po konsolidacji (krótkotrwałej), stabilnej choroby po leczeniu oraz dla choroby progresyjnej. Miary użyteczności, które przyjęto w modelu dla PFS i PD wynoszą odpowiednio dla stabilnego stanu po leczeniu (0,88) i progresji choroby w opiece paliatywnej (0,30).

4.1.3. Użyteczności dla kostniakomięsaka

Strategia systematycznego wyszukiwania opierała się na tej samej metodzie, co w przypadku miar użyteczności w ramach systematycznego wyszukiwania dla PCNSL. Użyte zapytanie:

("Osteosarcoma") AND ("Cost-effectiveness" OR "Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL")

Uzyskano 228 wyników, z czego sześć badań przedstawiało informacje dotyczące jakości życia. Ponieważ żadne z badań odnalezionych w początkowym wyszukiwaniu nie zawierało miar użyteczności, szukano użyteczności w ramach przeglądu systematycznego, który został znaleziony we wstępnym wyszukiwaniu [23]. Ponieważ żadne z badań, które były publicznie dostępne, nie podawało miar użyteczności dla kostniakomięsaka w oparciu o status choroby oceniany za pomocą skali EQ-5D, oparto się na badaniach Naik i in. oraz Davidson i in.

Naik i in. przedstawili wyniki użyteczności zdrowia z kanadyjskiego centrum onkologicznego wynoszące 0,77 (SEM=0,02) dla pacjentów z mięsakami [24].

Davidson i in. podali miary użyteczności dla mięsaka tkanek miękkich kończyn, ze średnią wartością użyteczności wynoszącą 0,83 i spadkiem wartości użytkowej o 0,20 dla pacjentów, których stan pogorszył się w ciągu 1 roku [25]. Ponieważ nie udało się znaleźć miar użyteczności dla postępującego kostniakomięsaka, przyjęto zmniejszenie użyteczności o 0,20 do poziomu 0,77, jak w badaniu Naik i wsp.

4.1.4. Użyteczności przyjęte w modelu

Użyteczności stanów zdrowia, które zostały przypisane do LYG w modelu do obliczenia QALY, przedstawiono w tabeli 16. Użyteczności stanów zdrowia odpowiadają następującym stanom zdrowia w modelu:

- + ICU z dializami.
- + ICU bez dializ.

- + Dializy ambulatoryjne.
- + ALL bez progresji.
- + Postępująca ALL.
- + PCNSL bez progresji.
- + Postępujący PCNSL.
- + Kostniakomięsak bez progresji.
- + Postępujący kostniakomięsak.

Z definicji, użyteczność stanu zdrowia związanego z wystąpieniem zgonu wynosi 0.

Tabela 16. Użyteczności przyjęte w modelu

Wiek	Choroba	Stan	Użyteczność
Jakikolwiek	Jakikolwiek	ICU	0,32
Jakikolwiek	Jakikolwiek	ICU + dializa	0,13
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Dializy ambulatoryjne	-0,17
Dziecko	ALL	PFS	0,57
Dziecko	ALL	PD	0,26
Dorosły	ALL	PFS	0,57
Dorosły	ALL	PD	0,26
Dziecko	PCNSL	PFS	0,88
Dziecko	PCNSL	PD	0,35
Dorosły	PCNSL	PFS	0,88
Dorosły	PCNSL	PD	0,35
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	0,77
Dziecko	Kostniakomięsak	PD	0,57
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	0,77
Dorosły	Kostniakomięsak	PD	0,57

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; PD - choroba postępująca (ang. Progressive Disease); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)

5. Analiza kosztów

5.1. Określanie kosztów jednostkowych

Koszty technologii wnioskowanej określono na podstawie danych od Wnioskodawcy i opisano w rozdziale 1.3.

Koszty jednostkowe pozostałych leków zaczerpnięto z listy refundacyjnej i przeliczono ceny na koszt mg lub g substancji czynnej [26].

Jeśli na liście refundacyjnej dostępnych było wiele leków o tym samym INN, do analizy brany był lek o najniższej cenie.

Rodzaje kosztów zostały określone na podstawie wytycznych praktyki klinicznej, w szczególności:

- + ALL: *“Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne”* – Anna Czyż, Sebastian Giebel.
- + PCNSL: *“Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego”* – Monika Chełstowska.
- + Kostniakomięsak: *“Rekomendacje Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości”* – Rutkowski i in.

Do obliczenia kosztów leków, które są podawane na m² powierzchni ciała (BSA) lub kg masy ciała (BW), wykorzystano dane z publikacji Chen i in. (dzieci BSA=1,12 m² (SD=0,45m²) i BW=35,33 kg (SD=21,03 kg)) oraz Gonûc i in. (dorośli BSA=1,86 m² (95% CI 1,85–1,87 m²) i BW = 76,09 kg (95% CI 75,58-76,60 kg)) [27, 28]. Z uwagi na to, że nie odnaleziono danych specyficznych dla populacji pediatrycznej w Polsce dotyczących BSA i BW, zdecydowano przyjąć w modelu szacunki zaproponowane przez Chen i in., którzy przedstawili wartości BSA i BW dla pacjentów pediatrycznych z ALL leczonych HDMTX. Podobnie, z uwagi na brak danych dla dorosłych pacjentów w Polsce, za najbardziej odpowiednie uznano badanie Gonûc i in., ponieważ autorzy przedstawili dane dotyczące BSA i BW dorosłych pacjentów onkologicznych z Czech.

Koszty związane z podaniem Voraxaze w ramach programu lekowego oraz koszty diagnostyki w programie lekowym oszacowano na podstawie Załącznika 1a do Zarządzenia nr 17/2026/DGL, Załącznika 2 do Zarządzenia 103/2025 oraz opisu programu lekowego.

Koszty jednostkowe pozostałych zasobów opieki zdrowotnej, w tym pobytu na ICU (koszty samej hospitalizacji w ramach grup JGP uznano za nieróżniące) i innych (np. nawodnienia, kosztów dializoterapii otrzewnowej i hemoperfuzji z węglem aktywnym) zostały obliczone jako łączny koszt pobytu w szpitalu dostępny na stronie Zarządzenie 14/2026/DSOZ wraz dodatkowym sumowaniem kosztów dializ. Koszt zabiegów dializ, tj. koszty hemodializy, dializy otrzewnowej oraz hemodiafiltracji (HDF) pochodziły odpowiednio z Zarządzenie 14/2026/DSOZ i Zarządzenie 14/2026/DSOZ. Odsetki świadczeń hemodializy i dializy otrzewnowej w ramach świadczeń pozaszpitalnych oparto na publikacji Dębska-Ślizień i in. (2025) [38].

Koszty związane z hospitalizacją związaną z podaniem chemioterapii zostały zaczerpnięte z Załącznika 1 do Zarządzenia nr 16/2026/DGL, natomiast koszty resekcji guza oraz koszty przeszczepienia allo-HSCT na podstawie Załącznika 1 do Zarządzenia 14/2026/DSOZ. W ramach wyceny kosztów resekcji guza oraz allo-HSCT rozpatrywano różne produkty. By obliczyć ważony koszt dla tych świadczeń wykorzystano wagi - liczby hospitalizacji dla 2024 ze strony Statystyki NFZ [39].

Koszty opieki paliatywnej oparto na danych z publikacji Ciałkowska-Rysz i in. [31], wraz z uwzględnieniem inflacji na podstawie Danych GUS [40].

Wyceny punktów dla świadczeń oparto na danych z Informatora o umowach [41].

5.2. Kategorie kosztów

Kategorie kosztów, które przedstawiono poniżej, to koszty leków i wykorzystania zasobów. W analizie uwzględniono wykorzystanie zasobów takich jak pobyt na ICU z powodu DME wywołanego HDMTX, hospitalizacja związana z chemioterapią, hemodializa oraz dializy ambulatoryjne, allo-HSCT oraz resekcja guza, a także koszty opieki paliatywnej. Część zasobów związanych z diagnostyką, monitorowaniem czy częścią procedur dializacyjnych bądź nawadniania uwzględniona jest w kosztach pobytu w szpitalu (ICU), dlatego nie były ujmowane osobno, aby uniknąć podwójnego liczenia. W ramieniu Voraxaze doliczono jednak koszty podania leku oraz koszty diagnostyki i monitorowania związane z realizacją programu lekowego, określone w ramach wnioskowanego programu lekowego. Część kosztów uwzględnionych dla terapii Voraxaze, może być jednocześnie naliczana w zakresie terapii standardowej (BSC) w ramach procedur szpitalnych rozliczanych w kosztach hospitalizacji. Niemniej, z uwagi na wnioskowany mechanizm refundacji determinujący sposób rozliczania kosztów podania i diagnostyki przyjęto konserwatywne założenie o ich pełnym naliczeniu w ramieniu Voraxaze.

5.2.1. Koszty leków

Koszty leków zostały określone zgodnie z lokalnymi schematami praktyki klinicznej wspomnianymi powyżej. Koszty leków (poza technologią wnioskowaną) zostały obliczone bez uwzględnienia strat związanych z niewykorzystaniem fiolek.

Leczenie ALL obejmuje:

Leczenie wstępne (faza preindukcji): deksametazon 10 mg/m² p.o. dni -5 do -1, cyklofosfamid 200 mg/m² i.v. dni -5 do -1 i metotreksat 15 mg/4 mg i.t. w dniach -5 do -1.

Terapia indukcyjna: deksametazon 40 mg p.o. w dniach 1-2, 8-9, 15-16, 22-23, winkrystyna 2 mg i.v. w dniach 1, 8, 15, 22, PEG-asparaginaza 2000 IE/m² i.v. w dniu 20, rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniach 1, 8 i potrójna terapia dokanałowa (MTX/cytarabina (Ara-C)/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg i.t. w dniach 13, 27. Daunorubicyna nie została uwzględniona w protokole, ponieważ nie znajduje się na liście refundacyjnej dla ALL. Daunorubicyna jest dostępna na liście refundacyjnej jedynie w połączeniu z cytarabiną (liposomalny Vyxeos), który nie jest ujęty w protokole klinicznym dla ALL.

Konsolidacja I: MTX 1500 mg/m² w 24-godzinnej infuzji i.v. (6-7 tydzień leczenia: 1 i 8 dzień), DEX 10 mg/m² i.v. 36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: 1-4 i 8-11 dzień), etopozyd 100 mg/m² i.v. 36, 43 (6-7 tydzień leczenia: 1 i 8 dzień), rytuksymab 375 mg/m² i.v. 35, 42, potrójna terapia dokanałowa (MTX/cytarabina (Ara-C)/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg i.t. raz podczas cyklu, czyli w 8 tygodniu.

Konsolidacja II: cyklofosfamid 1000 mg/m² i.v. 57, 74 dzień (9-11 tydzień leczenia: dni 1 i 18), cytarabina 2 × 2 g/m² i.v. 58, 59, 75, 76 dzień (9-11 tydzień leczenia, dni 2-3 i 19-20), PEG-Asp 2000 j.m./m² i.v. 61, 78 dzień (9-11 tydzień leczenia, dni 15 i 22), rytuksymab 375 mg/m² i.v. 57, 74 dzień (9-11 tydzień leczenia: dni 1 i 18), potrójna terapia dokanałowa (MTX/cytarabina (Ara-C)/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg i.t.

Allo-HSCT został zaplanowany dla pacjentów z ALL po zakończeniu fazy konsolidacji II.

Konsolidacja III: MTX i.v. 1500 mg/m² jako 24-godzinną infuzję dożylną w dniach 99 i 106 (15-16 tydzień leczenia: dni 1 i 8) DEX i.v. 10 mg/m² w dniach 99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: dni 1-4 i 8-11), etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 99 i 106 (15-16 tydzień leczenia: dni 1 i 8), rytuksymab i.v. 375 mg/m² w dniu 99 (15 tydzień leczenia: dzień 1) i potrójna terapia dokanałowa (MTX/cytarabina (Ara-C)/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg, raz podczas cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, w 17 tygodniu.

Terapia podtrzymująca: prednizon p.o. 60 mg/m² w dniach 1-7, winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1, daunorubicyna i.v. 50 mg/m² w dniu 1 (w pierwszym roku leczenia), merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8, MTX p.o. 15 mg/m² od dnia 8, raz w tygodniu, rytuksymab i.v. 375 mg/m² w dniu 1 (w pierwszym roku leczenia), potrójna terapia dokanałowa (MTX/cytarabina (Ara-C)/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg w dniu 1 (w pierwszym roku leczenia, co 12 tygodni).

Koszty poszczególnych faz leczenia ALL – od fazy przedoperacyjnej do konsolidacji III – ponoszone były w ciągu pierwszych czterech miesięcy terapii, po czym następowały koszty fazy podtrzymującej aż do 36. miesiąca. Koszty terapii podtrzymującej uwzględniono do 36. miesiąca, zgodnie z wytycznymi klinicznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. European Society for Medical Oncology) dla ALL, które stwierdzają, że optymalny czas trwania terapii podtrzymującej wynosi 2,5 do 3 lat [29].

Koszty pojedynczego podania i całkowite koszty chemioterapii z hospitalizacją chemioterapeutyczną są przedstawione w dołączonym do wniosku pliku modelowym excel - VRX BIA.

Leczenie PCNSL obejmuje:

Terapia indukcyjna: rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1, MTX 3,5 g/m² w dniu 1, cytarabina 2 × 2 g/m² w dniach 2 i 3, przez 4-6 cykli co 14-21 dni.

Leczenie konsolidacyjne: cyklofosfamid 60 mg/kg w dniach -4 i -3, etopozyd 250 mg/m² co 12 godzin w dniach -4 do -2, melfalan 130 mg/m² w dniu -1, deksametazon 48 mg/d w dniach -4 do -1.

Koszty leczenia PCNSL były ponoszone w ciągu 3 miesięcy, przy czym faza indukcji obejmowała 84 dni, a faza konsolidacji trwała 4 dni.

Koszty pojedynczego podania i całkowite koszty chemioterapii z hospitalizacją chemioterapeutyczną są przedstawione w dołączonym do wniosku pliku modelowym excel - VRX BIA.

Leczenie kostniakomięsaka zostało zdefiniowane w następujący sposób:

Przyjęto założenia, że pacjenci z kostniakomięsakiem, to chorzy z wysoko złośliwymi, miejscowymi, resekowalnymi zmianami kostniakomięsaka (osteosarcoma), których schemat leczenia obejmuje:

Chemioterapia neoadjuwantowa: dwa 5-tygodniowe cykle z cisplatyną (60 mg/m² w dniach 1-2) i doksorubicyną (37,5 mg/m² na dzień w dniach 1-2) w tygodniach 1 i 6 oraz HDMTX 12 g/m² przez 4 godziny w tygodniach 4, 5, 9 i 10 (schemat MAP).

Wszyscy pacjenci następnie przeszli resekcję guza pierwotnego, po której nastąpiła **chemioterapia adjuwantowa** składająca się ze schematu MAP, obejmująca dwa 5-tygodniowe cykle z cisplatyną, doksorubicyną i HDMTX (ten sam schemat dawkowania co chemioterapia neoadjuwantowa); oraz dwa 4-tygodniowe cykle doksorubicyny (37,5 mg/m² na dzień w dniach 1-2 w tygodniach 11 i 15) oraz HDMTX (12 g/m² przez 4 godziny w tygodniach 13, 14, 17, 18).

Całkowite koszty leczenia kostniakomięsaka ponoszone były w okresie 8 miesięcy, obejmując 3-miesięczną fazę przedoperacyjną, następnie resekcję guza, 3-miesięczną fazę pooperacyjną oraz 2-miesięczną fazę pooperacyjną II.

Aby uzyskać miesięczny koszt chemioterapii, przeliczono średni koszt na 30 dni. Ten krok został wykonany w celu dostosowania kosztu do miesięcznego cyklu. Ponieważ pacjenci, którzy ponownie podejmują leczenie, nie wszyscy kontynuują leczenie w tej samej fazie, uznano, że przybliżenie to w zasadny sposób odzwierciedla ostateczny miesięczny koszt terapii.

75% pacjentów, którzy rozpoczęli dializę (wykresy 1 i 2) i przeżyli, zakłada się, że kontynuowali swój protokół na ID-MTX z adekwatnym OS i PFS. Ten schemat obejmuje standardowe protokoły opisane powyżej z dawką MTX zmniejszoną do 500 mg/m², dawką podawaną w badaniu Sakura i in [14].

W odniesieniu do dawkowania LV zastosowano protokół Ferreri i in., który rozpoczął podawanie LV 24 godziny po rozpoczęciu infuzji HDMTX w dawce 15 mg/m² co 6 godzin przez 48 godzin.

Zakłada się, że alkalizacja moczu była przeprowadzana przez 48 godzin. Standardowy schemat ratunkowy z leukoworyną był stosowany we wszystkich typach nowotworów zgodnie z protokołem Ferreri 2016 [4], który rozpoczął podawanie LV 24 godziny po rozpoczęciu infuzji HDMTX w dawce 15 mg/m² co 6 godzin przez 48 godzin.

Terapia ratunkowa

Koszt BSC związane z leczeniem ratunkowym leukoworyną (LV), alkalizacją moczu i pobytem na ICU zsumowane do 30 dni, aby uzyskać miesięczny koszt. Schemat dawkowania LV był stosowany zgodnie z protokołem Ferreri i in., 15 mg/m² co 6 godzin od podania HDMTX do 48 godzin, a następnie 100 mg/m² co 6 godzin przez pozostały czas pobytu (LOS) [29]. Koszt alkalizacji moczu został obliczony na podstawie kosztu citrolytu podawanego przez cały czas pobytu.

Koszt leku Voraxaze

Koszt Voraxaze został obliczony, przy uwzględnieniu dawki 50 jednostek/kg na masę ciała dorosłych i dzieci, wraz z zaokrągleniem do pełnych fiolek (pełen opis przedstawiono w rozdziale 1.3.). Koszt BSC został obliczony tak samo jak w grupie ratunkowego stosowania LV bez dializy.

Nie uwzględniono dodatkowych kosztów dla hospitalizacji po opuszczeniu ICU, przyjmując, że łączne koszty hospitalizacji nie wykracza poza ryczałt hospitalizacji grupą JGP - będą nieróżniące dla obu ramion VRX, jak i BSC.

5.2.2. Koszty hospitalizacji związane z leczeniem DME

Koszty leczenia na oddziale intensywnej terapii (ICU) zostały uwzględnione biorąc pod uwagę mediany kosztów leczenia (wyceny punktowej) na oddziale intensywnej terapii według Zarządzenia 14/2026/DSOZ. Wykorzystane produkty:

- + Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt, kod produktu: 5.53.01.0005048
- + Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 61 pkt, kod produktu: 5.53.01.0006060

5.2.3. Koszty w programie lekowym

Dodatkowo w ramach leczenia Voraxaze przypisano koszty podania leku (jednorazowe) w ramach hospitalizacji w programie lekowych z wykorzystaniem produktów:

- + Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, kod: 5.08.07.0000001,
- + Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, kod: 5.08.07.0000002.

Koszty z uwzględnieniem wyceny punktów wyniosły 736,89 i 816,87 PLN.

Z wykorzystaniem wyceny dla świadczeń ambulatoryjnych oraz opisu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym¹ oszacowano koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wycena kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Badanie	Grupa świadczeń	Przyporządkowane świadczenie	Częstotliwość	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
C53 Morfologia krwi 8-parametrowa	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (kod: 5.30.00.0000012)	6	75	1 332,00
M37 Kreatynina	W1				
M37 Kreatynina (mocz, klirens)	W1				
T41 Metotreksat	W2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (kod: 5.30.00.0000012)	6	75	

Koszty zostały naliczone w pierwszym cyklu modelowania w ramieniu VRX.

5.2.4. Koszty hospitalizacji związane z chemioterapią

Koszty hospitalizacji związane z podaniem chemioterapii zostały oszacowane z wykorzystaniem następujących produktów. Koszty zróżnicowane są w zależności od długości trwania faz i schematów oraz rozpatrywanej populacji.

- + Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych, kod: 5.08.05.0000171;
- + Hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci, kod: 5.08.05.0000174.

Koszty te przedstawione są w pliku modelowym VRX BIA.

5.2.5. Koszty resekcji guza oraz przeszczepienia allo-HSCT

Koszty resekcji guza określono na podstawie wyceny dwóch grup JGP na podstawie Zarządzenie 14/2026/DSOZ, Załącznik nr 1:

- + H81 Kompleksowe zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej > 10 dni, kod: 5.51.01.0008081,

¹ Do kosztów diagnostyki nie wliczono badań przedstawionych w ramach kwalifikacji, gdyż powinny one być wykonane w ramach BSC

- + H82 Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej, kod: 5.51.01.0008082.

W celu oszacowania ostatecznego kosztu uwzględniono wagi dla obu świadczeń na podstawie liczby hospitalizacji ze Statystyk NFZ [39]. Uwzględniony w analizie koszt resekcji guza wyniósł 11 610,02 PLN.

Koszty przeszczepienia allo-HSCT również oszacowano na podstawie odpowiednich grup JGP, biorąc pod uwagę Zarządzenie 14/2026/DSOZ, Załącznik nr 1 i zamieszczone tam odpowiednie produkty:

- + PZS02 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż, kod: 5.51.01.0018085,
- + PZS03 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż, kod: 5.51.01.0018086,
- + S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, kod: 5.51.01.0016021,
- + S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, kod: 5.51.01.0016022.

W celu oszacowania ostatecznego kosztu uwzględniono wagi dla obu świadczeń na podstawie liczby hospitalizacji ze Statystyk NFZ [39]. Uwzględniony w analizie koszt przeszczepienia allo-HSCT dla dorosłych wyniósł 349 341,67 PLN, a dla dzieci 457 385,01 PLN.

5.2.6. Koszty opieki paliatywnej

Koszt opieki u schyłku życia został oszacowany na podstawie kosztów opieki paliatywnej z badania przeprowadzonego przez Ciałkowska-Rysz i in. [31]. Koszt został obliczony na podstawie całkowitego kosztu bezpośredniego podanego w badaniu, podzielonego przez liczebność próby i wyniósł 3 569,20 PLN. Dodatkowo wskazany koszt (przedstawiony w publikacji jako koszt z 2012 r.) przeliczono z wykorzystaniem współczynników inflacji w kategorii zdrowie na podstawie Danych GUS [40]. Ostatecznie w analizie przyjęto koszt opieki paliatywnej na poziomie 5 440,11 PLN.

5.2.7. Koszty stanów zdrowia

Koszty w zależności od stanu zdrowia na cykl są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty stanów zdrowia (PLN)

Wiek	Choroba	Stan	Przedział czasowy	Czas rozpoczęcia	Maksymalny czas	Koszt (PLN)			
						BSC	VRX	BSC	VRX
						Wspólna	Wspólna	Płatnik	Płatnik
Dorosły	Jakikolwiek	ICU	Dzień	0	1	0	■	0	■
Dziecko	Jakikolwiek	ICU	Dzień	0	1	0	■	0	■
Dorosły	Jakikolwiek	ICU	Dzień	0	500	1 832	■	1 832	■
Dziecko	Jakikolwiek	ICU	Dzień	0	500	2 436	■	2 436	■
Dorosły	Jakikolwiek	ICU + dializa	Dzień	0	500	7 032	■	7 032	■
Dziecko	Jakikolwiek	ICU + dializa	Dzień	0	500	9 228	■	9 227	■
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Dializy ambulat.	Dzień	0	500	8 799	■	8 799	■
Dorosły	Jakikolwiek	Pobyt w szpitalu	Dzień	0	500	0	■	0	■
Dziecko	Jakikolwiek	Pobyt w szpitalu	Dzień	0	500	0	■	0	■
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Zgon	Dzień	0	500	3 569	■	3 569	■

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Wiek	Choroba	Stan	Przedział czasowy	Czas rozpoczęcia	Maksymalny czas	Koszt (PLN)			
						BSC	VRX	BSC	VRX
						Wspólna	Wspólna	Płatnik	Płatnik
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	0	1	48 793		48 746	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	1	2	17 024		17 021	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	2	3	519 853		519 853	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	3	4	13 558		13 555	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	4	5	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	5	6	1 377		1 371	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	6	7	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	7	8	1 377		1 371	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	8	9	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS	Miesiąc	9	36	1 377		1 371	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	48 793		48 746	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	16 889		16 887	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	519 853		519 853	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	3	4	13 422		13 420	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	4	5	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	5	6	1 377		1 371	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	6	7	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	7	8	1 377		1 371	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	8	9	1 426		1 419	
Dziecko	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	9	36	1 377		1 371	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	0	1	58 759		58 700	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	1	2	15 274		15 271	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	2	3	441 511		441 511	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	3	4	10 937		10 935	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	4	5	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	5	6	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	6	7	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	7	8	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	8	9	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS	Miesiąc	9	36	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	58 759		58 700	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	15 050		15 048	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	441 511		441 511	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	3	4	10 714		10 711	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	4	5	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	5	6	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	6	7	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	7	8	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	8	9	1 806		1 795	
Dorosły	ALL	PFS-IdMTX	Miesiąc	9	27	1 757		1 747	
Dorosły	ALL	PD	Miesiąc	0	36	0		0	
Dziecko	ALL	PD	Miesiąc	0	36	0		0	
Dziecko	PCNSL	PFS	Miesiąc	0	1	10 217		10 214	
Dziecko	PCNSL	PFS	Miesiąc	1	2	10 217		10 214	
Dziecko	PCNSL	PFS	Miesiąc	2	3	12 828		12 815	
Dziecko	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	9 924		9 922	

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Wiek	Choroba	Stan	Przedział czasowy	Czas rozpoczęcia	Maksymalny czas	Koszt (PLN)			
						BSC	VRX	BSC	VRX
						Wspólna	Wspólna	Płatnik	Płatnik
Dziecko	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	9 924	■	9 922	■
Dziecko	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	12 606	■	12 593	■
Dziecko	PCNSL	PD	Miesiąc	0	36	0	■	0	■
Dorosły	PCNSL	PFS	Miesiąc	0	1	10 531	■	10 528	■
Dorosły	PCNSL	PFS	Miesiąc	1	2	10 531	■	10 528	■
Dorosły	PCNSL	PFS	Miesiąc	2	3	12 049	■	12 036	■
Dorosły	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	10 012	■	10 010	■
Dorosły	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	10 012	■	10 010	■
Dorosły	PCNSL	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	11 656	■	11 642	■
Dorosły	PCNSL	PD	Miesiąc	0	36	0	■	0	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	0	1	3 133	■	3 133	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	1	2	7 676	■	7 673	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	2	3	16 153	■	16 150	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	3	4	3 133	■	3 133	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	4	5	7 676	■	7 673	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	5	6	4 543	■	4 540	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	6	7	7 514	■	7 510	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	7	8	7 514	■	7 510	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	3 133	■	3 133	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	6 128	■	6 125	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	14 605	■	14 602	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	3	4	3 133	■	3 133	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	4	5	6 128	■	6 125	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	5	6	2 995	■	2 992	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	6	7	5 966	■	5 962	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	7	8	5 966	■	5 962	■
Dziecko	Kostniakomięsak	PD	Miesiąc	0	36	0	■	0	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	0	1	2 246	■	2 246	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	1	2	6 825	■	6 821	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	2	3	16 189	■	16 186	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	3	4	2 246	■	2 246	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	4	5	6 825	■	6 821	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	5	6	4 579	■	4 576	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	6	7	6 555	■	6 551	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS	Miesiąc	7	8	6 555	■	6 551	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	0	1	2 246	■	2 246	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	1	2	4 209	■	4 206	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	2	3	13 573	■	13 570	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	3	4	2 246	■	2 246	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	4	5	4 209	■	4 206	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	5	6	1 963	■	1 960	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	6	7	3 939	■	3 936	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PFS-IdMTX	Miesiąc	7	8	3 939	■	3 936	■
Dorosły	Kostniakomięsak	PD	Miesiąc	0	12	0	■	0	■

5.3. Identyfikacja i pomiar wykorzystanych zasobów

Wykorzystane zasoby zostały określone na podstawie praktyki klinicznej, zgodnie z opisami powyżej. Koszty zostały oszacowane na podstawie przedstawionych w rozdziale 5.2. zarządzeń, danych statystycznych oraz danych z publikacji.

5.4. Podsumowanie parametrów wejściowych

Parametry wejściowe do obliczeń w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie parametrów wejściowych

Parametr.	Wartość	Źródło	Zakres
Parametry populacji docelowej			
BSA dzieci (m ²)	1,12	Chen, Wang, Lin i Kuo, 2020	+/-20%
Masa ciała dzieci (kg)	35,33	Chen, Wang, Lin i Kuo, 2020	+/-20%
Dorośli (m ²)	1,86	Gonûc, Mack, Selingerová i Kozákov, 2015	+/-20%
Masa ciała dorosłych (kg)	76,09	Gonûc, Mack, Selingerová i Kozákov, 2015	+/-20%
Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej			
Średnia liczba dni spędzonych na ICU (VRX)	4,00	Demiralp i in. 2019	+/-20%
Średnia liczba dni spędzonych na ICU (BSC)	8,30	Demiralp i in. 2019	+/-20%
Prawdopodobieństwa			
Śmiertelność szpitalna w grupie VRX	0,033	Demiralp i in. 2019	+/-20%
Śmiertelność szpitalna w grupie BSC	0,208	Demiralp i in. 2019	+/-20%
90-dniowa śmiertelność u pacjentów dializowanych	0,58	Demiralp i in. 2019	+/-20%
Roczne prawdopodobieństwo przejścia od dializy do przeszczepu	0,03	US Renal Data System 2006, US Department of Health and Human Services 2008	+/-20%
Roczne prawdopodobieństwo przejścia od dializy do wyleczenia	0,69	Desai i in. 2008.	+/-20%
Roczne prawdopodobieństwo przejścia od dializy do zgonu	0,28	Morgera i in. 2002, Bagshaw i in. 2005, Schiffl i in. 2006	+/-20%
Odsetek pacjentów, którzy kontynuują leczenie HDMTX po DME, w ramieniu BSC w tej samej dawce	0,25	Steward i in. 2016	+/-20%
Odsetek pacjentów, którzy kontynuują leczenie HDMTX po DME, w ramieniu VRX w tej samej dawce	0,96	Svahn i in. 2016	+/-20%
Koszty leków*			
Glukarpidaza, CZN		SERB	0%
Koszt za opakowanie (PLN) bez uwzględnienia RSS		SERB, Ustawa refundacyjna	+/-20%
Koszt za opakowanie (PLN) z uwzględnienia RSS		SERB, Analiza wpływu na budżet	+/-20%

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Parametr.	Wartość	Źródło	Zakres
Rytuksymab	1 009,71	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	+/-20%
Metotreksat, s.c.	576,60 (587,84)	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	+/-20%
Metotreksat, i.v.	300,51	81_zalacznik_do_obwieszczenia Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	+/-20%
Metotreksat, p.o.	11,47 (25,75)	81_zalacznik_do_obwieszczenia Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	+/-20%
Kwas lewofolinowy	154,03	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Folinian wapnia Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml, 1 x 50 ml	+/-20%
Cytarabina, 20 mg/ml	89,29	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Alexan, roztwór do infuzji, 20 mg/ml	+/-20%
Cytarabina, 50 mg/ml	80,29	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	+/-20%
Cyklofosfamid	87,36	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Cyklofosfamid Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji 100 mg/ml	+/-20%
Etopozyd	26,62	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	+/-20%
Melfalan	111,48	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Alkeran, tabl., 2 mg	+/-20%
Deksametazon, 40 mg	502,18 (559,19)	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	+/-20%
Deksametazon, 1mg	11,10 (17,94)	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Dexamethasone Zentiva, tabl., 1 mg	+/-20%
Deksametazon, 500 µg	4,73 (11,75)	81_Zalakznik_Do_Obhisgenia, Pabi-deksametazon, tabletki, 500 µg	+/-20%
Prednizon p.o.	32,74 (44,12)	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Medrol	+/-20%
Winkrystyna dożylnie	30,60	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	+/-20%
Merkaptopuryna p.o.	43,50	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg tabletki powlekane	+/-20%
PEG-asparaginaza	7 635,24	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 750 j.m./ml	+/-20%
Cisplatyna	6,64	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	+/-20%
Leukoworyna IV	85,86	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Folinian wapnia Sandoz	+/-20%
Alkalizacja moczu	51,78 (70,93)	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Citrolyt	+/-20%
Doksorubicyna	121,04	81_zalacznik_do_obwieszczenia, Doxorubicinum Accord, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	+/-20%
Koszty wykorzystania zasobów			
Dorośli na ICU	6 221,69	Zarządzenie 14/2026/DSOZ	+/-20%
Dzieci na ICU	8 634,81	Zarządzenie 14/2026/DSOZ	+/-20%
Dializoterapia	259,94	Zarządzenie 23/2026/DSOZ; Założenie: Zwykła hemodializa i HDF wykonywane 3 razy w tygodniu, dializa otrzewnowa raz dziennie. Odsetki wykonywania danych dializ na podstawie publikacji Dębska-Śliżeń i in. 2025 [38]	+/-20%
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	1 332,00	Zarządzenie 103/2025/DSOZ	+/-20%
Koszty podania Voraxaze u dorosłych	816,87	Zarządzenie 17/2026/DGL	+/-20%

Parametr.	Wartość	Źródło	Zakres
Koszty podania Voraxaze u dzieci	736,89	Zarządzenie 17/2026/DGL	+/-20%
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych, dni 1-3	903,41	Zarządzenie 16/2026/DGL	+/-20%
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych, dni 4+	814,88	Zarządzenie 16/2026/DGL	+/-20%
Hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci, dni 1-3	1 434,42	Zarządzenie 16/2026/DGL	+/-20%
Hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci, dni 4+	1 346,24	Zarządzenie 16/2026/DGL	+/-20%
Koszty resekcji guza	11 610,02	Zarządzenie 14/2026/DSOZ, Statystyki NFZ	+/-20%
Koszt allo-HSCT u dorosłych	349 341,67	Zarządzenie 14/2026/DSOZ, Statystyki NFZ	+/-20%
Koszt allo-HSCT u dzieci	457 385,01	Zarządzenie 14/2026/DSOZ, Statystyki NFZ	+/-20%
Koszt opieki paliatywnej	5 440,11	Ciałkowska-Rysz i in., Dane GUS (2025)	+/-20%
Użyteczności stanów zdrowia			
Dzień na ICU	0,32	Joyce i in. (2012)	IQR (-0,01; 0,78)
ICU+ dializa	0,13	Ethgen i in. (2015)	b/d
Dializy ambulatoryjne	0,63	Vaara i in. (2012)	95% CI (0,49-0,79)
ALL PFS	0,573	Leprêtre i in. (2017)	SD=0,255
ALL PD	0,263	Leprêtre i in. (2017)	SD=0,378
PCNSL PFS	0,88	Beca, Raza, Mow, Keech i Kouroukis (2020)	b/d
PCNSL PD	0,35	Beca, Raza, Mow, Keech i Kouroukis (2020)	b/d
Kostniakomięsak PFS	0,77	Naik i in. 2016	SEM=0,02
Kostniakomięsak PD	0,57	Naik i in. 2016, Davidson i in. 2016	SD=0,13

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); CI - przedział ufności (ang. Confidence Interval); ICU- oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); IQR – zakres międzykwartlowy (ang. Interquartile Range); IV - podanie dożylnie (ang. Intravenous); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PD - choroba postępująca (ang. Progressive Disease); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); p.o. - doustnie (łac. per os); SD - odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation); SEM - błąd standardowy średniej (ang. Standard Error of the Mean)

*Koszt leków zostały przedstawione jako koszty za opakowanie dla płatnika publicznego i koszty z perspektywy wspólnej. Jeśli koszty różniły się w ramach perspektywy, Wartość dla perspektywy wspólnej znajduje się w nawiasach.

6. Deterministyczna analiza użyteczności kosztów

Opracowano modele efektywności kosztowej (CEM) oraz użyteczności kosztowej (CUM) w celu analizy wpływu ekonomicznego stosowania glukarpidazy (Voraxaze) w porównaniu do BSC, obejmującego samą terapię ratunkową leukoworyną (LV) oraz u części pacjentów dializę. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (OWSA) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), aby określić wpływ niepewności parametrów wejściowych na końcowe wyniki. Populacja objęta analizą to dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) oraz kostniakomięsakiem. Wyniki modelu obejmowały: koszt leczenia, uzyskane lata życia (LYG), skorygowane jakością lata życia (QALY), inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) oraz inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR). Trójczęściowy model składał się z rozkładu beta dla pobytu na ICU, modelu Markowa dla dializy oraz modelu analizy przeżycia z podziałem na stany (PartSA) dla długoterminowego przeżycia dla każdego typu nowotworu.

6.1. Przeszczepienie nerki i śmierć

NNT dla VRX, aby uniknąć śmierci z powodu niewydolności nerek oraz dla konieczności przeszczepu nerki wynosiły odpowiednio 5 i 476 w ciągu 90 dni po leczeniu.

6.2. Analiza kosztów

Wyniki analizy kosztów dla każdego stanu zdrowia i kategorii zasobów w analizie podstawowej zostały przedstawione w poniższej tabeli. Leczenie chemioterapią HDMTX dla dzieci z ALL generuje najwyższy koszt spośród wszystkich kategorii kosztów. Różnice w kosztach między porównywanymi grupami były głównie spowodowane kosztem GLU, dializą na ICU i opieką medyczną u tych, którzy przeżyli DME.

Tabela 20. Podział kosztów – scenariusz podstawowy (PLN) bez RSS

Koszt (PLN)							Scenariusz/ perspektywa	Wiek, choroba
PFS	PFS.IdMTX	PD	Zgon	ICU	ICU+ dializa	Dializy ambulatoryjne		
174 743	336 493	0	1 167	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, ALL
11 929	18 911	0	1 534	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, PCNSL
14 739	24 651	0	1 313	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, Kostniakomięsak
162 683	301 388	0	1 167	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorośli, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorośli, ALL
12 018	18 551	0	1 534	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorośli, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorośli, PCNSL
13 154	18 675	0	1 313	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorośli, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorośli, Kostniakomięsak
174 808	336 596	0	1 167	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, ALL

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Koszt (PLN)							Scenariusz/ perspektywa	Wiek, choroba
PFS	PFS.IdMTX	PD	Zgon	ICU	ICU+ dializa	Dializy ambulatoryjne		
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, ALL
11 935	18 921	0	1 534	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, PCNSL
14 743	24 661	0	1 313	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, Kostniakomięsak
162 780	301 524	0	1 167	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, ALL
12 023	18 561	0	1 534	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, PCNSL
13 159	18 685	0	1 313	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, Kostniakomięsak

Tabela 21. Podział kosztów – scenariusz podstawowy (PLN) z RSS

Koszt (PLN)							Scenariusz/ perspektywa	Wiek, choroba
PFS	PFS.IdMTX	PD	Zgon	ICU	ICU+ dializa	Dializy ambulatoryjne		
174 743	336 493	0	1 167	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, ALL
11 929	18 911	0	1 534	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, PCNSL
14 739	24 651	0	1 313	22 633	14 857	7 066	BSC/ Płatnik	Dziecko, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dziecko, Kostniakomięsak
162 683	301 388	0	1 167	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorosły, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorosły, ALL
12 018	18 551	0	1 534	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorosły, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorosły, PCNSL
13 154	18 675	0	1 313	17 018	11 322	7 066	BSC/ Płatnik	Dorosły, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Płatnik	Dorosły, Kostniakomięsak
174 808	336 596	0	1 167	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, ALL
11 935	18 921	0	1 534	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, PCNSL
14 743	24 661	0	1 313	22 635	14 858	7 066	BSC/ Wspólna	Dziecko, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dziecko, Kostniakomięsak
162 780	301 524	0	1 167	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, ALL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, ALL

Koszt (PLN)							Scenariusz/ perspektywa	Wiek, choroba
PFS	PFS.IdMTX	PD	Zgon	ICU	ICU+ dializa	Dializy ambulatoryjne		
12 023	18 561	0	1 534	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, PCNSL
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, PCNSL
13 159	18 685	0	1 313	17 020	11 324	7 066	BSC/ Wspólna	Dorosły, Kostniakomięsak
■	■	■	■	■	■	■	VRX/ Wspólna	Dorosły, Kostniakomięsak

6.3. Efekty zdrowotne

Łączna liczba LYG i QALY były konsekwentnie wyższe u pacjentów z VRX we wszystkich typach nowotworów i grupach wiekowych.

W ramieniu BSC uzyskano odpowiednio 3,66; 3,10 i 2,11 dla kostniakomięsaka, ALL i PCNSL.

Tabela 22. Efekty zdrowotne – scenariusz podstawowy

ICU	Dializa	PFS	PD	QALYs	Wiek	Choroba	Scenariusz	Lata życia
-0.01	0	2.89	0.23	3.10	Dziecko	ALL	BSC	7.60
■	■	■	■	■	Dziecko	ALL	VRX	■
-0.01	0	1.88	0.25	2.11	Dziecko	PCNSL	BSC	3.24
■	■	■	■	■	Dziecko	PCNSL	VRX	■
-0.01	0	3.22	0.45	3.66	Dziecko	Kostniakomięsak	BSC	6.10
■	■	■	■	■	Dziecko	Kostniakomięsak	VRX	■
-0.01	0	2.89	0.23	3.10	Dorosły	ALL	BSC	7.60
■	■	■	■	■	Dorosły	ALL	VRX	■
-0.01	0	1.88	0.25	2.11	Dorosły	PCNSL	BSC	3.24
■	■	■	■	■	Dorosły	PCNSL	VRX	■
-0.01	0	3.22	0.45	3.66	Dorosły	Kostniakomięsak	BSC	6.10
■	■	■	■	■	Dorosły	Kostniakomięsak	VRX	■

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PD - choroba postępująca (ang. Progressive Disease); PFS - Progression Free Survival (przeżycie wolne od progresji); QALY - Rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

6.4. Wyniki

Analiza kosztów i wyników zdrowotnych według grupy wiekowej, rodzaju nowotworu i perspektywy jest przedstawiony w tabeli 23. Deterministyczne wyniki analizy kosztów efektywności i kosztów użyteczności dla analizy podstawowej, porównujące VRX z BSC są przedstawione w tabelach 24-27. Szacowane wyniki ICUR dla VRX w stosunku do BSC wahały się

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, próg kosztu za jeden QALY uzyskany w Polsce wynosi 244 821 PLN [1].

Tabela 23. Całkowite wyniki analizy koszt-żyteczność – analiza podstawowa (deterministyczna) według scenariusza (ramienia), rodzaju nowotworu i kategorii wiekowej, dla obu wariantów – bez RSS oraz z RSS

Wiek	Choroba	Scenariusz/ Perspektywa	Koszt (PLN)	QALY	Lata życia
Bez uwzględnienia RSS					
Dziecko	ALL	BSC/ Płatnik	556 958,27	3,11	7,60
Dziecko	ALL	VRX/ Płatnik			
Dziecko	PCNSL	BSC/ Płatnik	76 930,56	2,11	3,24
Dziecko	PCNSL	VRX/ Płatnik			
Dziecko	Kostniakomięsak	BSC/ Płatnik	85 258,18	3,67	6,10
Dziecko	Kostniakomięsak	VRX/ Płatnik			
Dorośli	ALL	BSC/ Płatnik	500 643,06	3,11	7,60
Dorośli	ALL	VRX/ Płatnik			
Dorośli	PCNSL	BSC/ Płatnik	67 508,35	2,11	3,24
Dorośli	PCNSL	VRX/ Płatnik			
Dorośli	Kostniakomięsak	BSC/ Płatnik	68 548,03	3,67	6,10
Dorośli	Kostniakomięsak	VRX/ Płatnik			
Dziecko	ALL	BSC/ Wspólna	557 130,66	3,11	7,60
Dziecko	ALL	VRX/ Wspólna			
Dziecko	PCNSL	BSC/ Wspólna	76 949,24	2,11	3,24
Dziecko	PCNSL	VRX/ Wspólna			
Dziecko	Kostniakomięsak	BSC/ Wspólna	85 276,88	3,67	6,10
Dziecko	Kostniakomięsak	VRX/ Wspólna			
Dorośli	ALL	BSC/ Wspólna	500 879,62	3,11	7,60
Dorośli	ALL	VRX/ Wspólna			
Dorośli	PCNSL	BSC/ Wspólna	67 527,03	2,11	3,24
Dorośli	PCNSL	VRX/ Wspólna			
Dorośli	Kostniakomięsak	BSC/ Wspólna	68 566,73	3,67	6,10
Dorośli	Kostniakomięsak	VRX/ Wspólna			
Z uwzględnieniem RSS					
Dziecko	ALL	BSC/ Płatnik	556 958,27	3,11	7,60
Dziecko	ALL	VRX/ Płatnik			
Dziecko	PCNSL	BSC/ Płatnik	76 930,56	2,11	3,24
Dziecko	PCNSL	VRX/ Płatnik			
Dziecko	Kostniakomięsak	BSC/ Płatnik	85 258,18	3,67	6,10
Dziecko	Kostniakomięsak	VRX/ Płatnik			
Dorośli	ALL	BSC/ Płatnik	500 643,06	3,11	7,60
Dorośli	ALL	VRX/ Płatnik			

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Wiek	Choroba	Scenariusz/ Perspektywa	Koszt (PLN)	QALY	Lata życia
Dorosły	PCNSL	BSC/ Płatnik	67 508,35	2,11	3,24
Dorosły	PCNSL	VRX/ Płatnik	████████	██	██
Dorosły	Kostniakomięsak	BSC/ Płatnik	68 548,03	3,67	6,10
Dorosły	Kostniakomięsak	VRX/ Płatnik	████████	██	██
Dziecko	ALL	BSC/ Wspólna	557 130,66	3,11	7,60
Dziecko	ALL	VRX/ Wspólna	████████	██	██
Dziecko	PCNSL	BSC/ Wspólna	76 949,24	2,11	3,24
Dziecko	PCNSL	VRX/ Wspólna	████████	██	██
Dziecko	Kostniakomięsak	BSC/ Wspólna	85 276,88	3,67	6,10
Dziecko	Kostniakomięsak	VRX/ Wspólna	████████	██	██
Dorosły	ALL	BSC/ Wspólna	500 879,62	3,11	7,60
Dorosły	ALL	VRX/ Wspólna	████████	██	██
Dorosły	PCNSL	BSC/ Wspólna	67 527,03	2,11	3,24
Dorosły	PCNSL	VRX/ Wspólna	████████	██	██
Dorosły	Kostniakomięsak	BSC/ Wspólna	68 566,73	3,67	6,10
Dorosły	Kostniakomięsak	VRX/ Wspólna	████████	██	██

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PLN - polski złoty; QALY - Rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

Tabela 24. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów użyteczności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Bez uwzględnienia RSS				
Dziecko	ALL	████████	██	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	██	████████
Dziecko	PCNSL	████████	██	████████
Dorosły	ALL	████████	██	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	██	████████
Dorosły	PCNSL	████████	██	████████
Z uwzględnieniem RSS				
Dziecko	ALL	████████	██	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	██	████████
Dziecko	PCNSL	████████	██	████████
Dorosły	ALL	████████	██	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	██	████████
Dorosły	PCNSL	████████	██	████████

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PLN - polski złoty; QALY - Rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)

Tabela 25. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów użyteczności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Bez uwzględnienia RSS				
Dziecko	ALL	████████	██	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	██	████████

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALys inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████
Z uwzględnieniem RSS				
Dziecko	ALL	████████	████	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PLN - polski złoty; QALY - Rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)

Tabela 26. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów efektywności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	LYs inkrementalne	ICER
Bez uwzględnienia RSS				
Dziecko	ALL	████████	████	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████
Z uwzględnieniem RSS				
Dziecko	ALL	████████	████	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICER - inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio); LY - lata życia (ang. Life Year); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PLN - polski złoty

Tabela 27. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów efektywności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	LYs inkrementalne	ICER
Bez uwzględnienia RSS				
Dziecko	ALL	████████	████	████████
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████
Z uwzględnieniem RSS				
Dziecko	ALL	████████	████	████████

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

Wiek	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	LYs inkrementalne	ICER
Dziecko	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dziecko	PCNSL	████████	████	████████
Dorosły	ALL	████████	████	████████
Dorosły	Kostniakomięsak	████████	████	████████
Dorosły	PCNSL	████████	████	████████

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICER - inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio); LY - lata życia (ang. Life Year); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PLN - polski złoty

7. Analiza progowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich rozpatrywanych subpopulacji, wariantów (bez RSS i z RSS) oraz perspektyw (płatnika publicznego i wspólnej).

Tabela 28. Wyniki analizy progowej w wariancie bez RSS

Wiek	Choroba	Perspektywa	Cena progowa – CZN (PLN)
Dziecko	ALL	Płatnik	■
Dziecko	Kostniakomięsak	Płatnik	■
Dziecko	PCNSL	Płatnik	■
Dorosły	ALL	Płatnik	■
Dorosły	Kostniakomięsak	Płatnik	■
Dorosły	PCNSL	Płatnik	■
Dziecko	ALL	Wspólna	■
Dziecko	Kostniakomięsak	Wspólna	■
Dziecko	PCNSL	Wspólna	■
Dorosły	ALL	Wspólna	■
Dorosły	Kostniakomięsak	Wspólna	■
Dorosły	PCNSL	Wspólna	■

Tabela 29. Wyniki analizy progowej w wariancie z RSS

Wiek	Choroba	Perspektywa	Cena progowa – CZN (PLN)
Dziecko	ALL	Płatnik	■
Dziecko	Kostniakomięsak	Płatnik	■
Dziecko	PCNSL	Płatnik	■
Dorosły	ALL	Płatnik	■
Dorosły	Kostniakomięsak	Płatnik	■
Dorosły	PCNSL	Płatnik	■
Dziecko	ALL	Wspólna	■
Dziecko	Kostniakomięsak	Wspólna	■
Dziecko	PCNSL	Wspólna	■
Dorosły	ALL	Wspólna	■
Dorosły	Kostniakomięsak	Wspólna	■
Dorosły	PCNSL	Wspólna	■

8. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (deterministyczna analiza wrażliwości)

Niepewność modelu została oceniona w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA). W OWSA poszczególne parametry lub założenia modelu były zmieniane oddzielnie podczas gdy wszystkie inne parametry były utrzymywane na poziomie wartości bazowych. Dziesięć parametrów o największym wpływie na ICUR zostało przedstawionych w tabelach i diagramach tornado dla każdego porównania.

Skale PFS i OS dla HDMTX i IDMTX, średnia liczba dni na ICU oraz procent pacjentów, którzy ponownie podejmują leczenie HDMTX w grupie BSC oraz cena leku Voraxaze za opakowanie, były zmieniane o $\pm 20\%$ w jednokierunkowej analizie wrażliwości. Ten zakres został wybrany na podstawie powszechnej praktyki w ocenach ekonomiki zdrowia, gdy niepewność parametrów nie jest precyzyjnie kwantyfikowana, zapewniając rozsądny balans między realizmem a zmiennością. Dolna granica odsetka pacjentów ponownie podejmujących leczenie HDMTX została ustalona na poziomie obserwowanym w grupie BSC (25%), podczas gdy górna granica została ustalona na 100% aby zbadać ICER z wszystkimi pacjentami na VRX ponownie podejmującymi leczenie. Horyzont czasowy był zmieniany od 12 miesięcy, aby uchwycić krótkoterminowe koszty, do 300 miesięcy, aby odzwierciedlić konsekwencje na całe życie. Masa ciała i powierzchnia ciała były zmieniane w zakresie podanym w oryginalnych publikacjach. Stopy dyskontowe były ustalone na poziomie 0%, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami, które w największym stopniu wpływały na ICUR, zróżnicowane w zależności od rozpatrywanej subpopulacji, były:

- + horyzont czasowy,
- + stopa dyskonta QALY,
- + powierzchnia ciała,
- + koszt leku,
- + odsetek powrotu do leczenia.

W niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego (bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS). Wyniki z perspektywy wspólnej były bardzo zbliżone. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej zostały również dołączone w plikach wynikowych wraz z modelem.

8.1. Ostra białaczka limfoblastyczna

Górne i dolne granice parametrów testowane w populacji dzieci i dorosłych z ALL są przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 30. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z ALL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	157,50	126,00	189,00	ALL
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	106,94	85,55	128,33	ALL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	657,11	525,69	788,53	ALL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	550,45	440,36	660,55	ALL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	ALL
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	ALL
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	ALL
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	ALL
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	ALL
Koszt Voraxaze/opakowanie	██████	██████	██████	ALL
Masa ciała dzieci (kg)	35,33	28,26	42,40	ALL
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	ALL
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	ALL
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	ALL

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

Tabela 31. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z ALL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	157,50	126,00	189,00	ALL
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	106,94	85,55	128,33	ALL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	657,11	525,69	788,53	ALL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	550,45	440,36	660,55	ALL
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	ALL
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	ALL
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	ALL
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	ALL
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	ALL
Koszt Voraxaze/opakowanie	██████	██████	██████	ALL
Masa ciała dzieci (kg)	76,09	60,87	91,31	ALL
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	ALL
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	ALL
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	ALL

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

Tabela 32. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z ALL [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	██████	██████	██████

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			

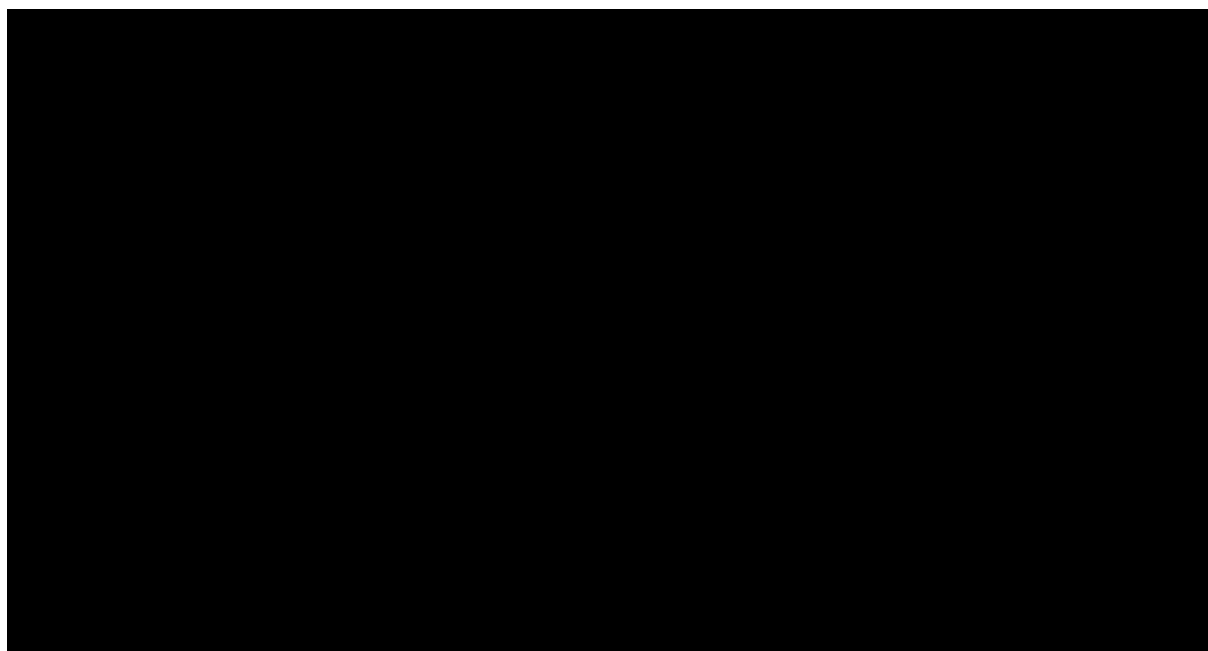
13

14

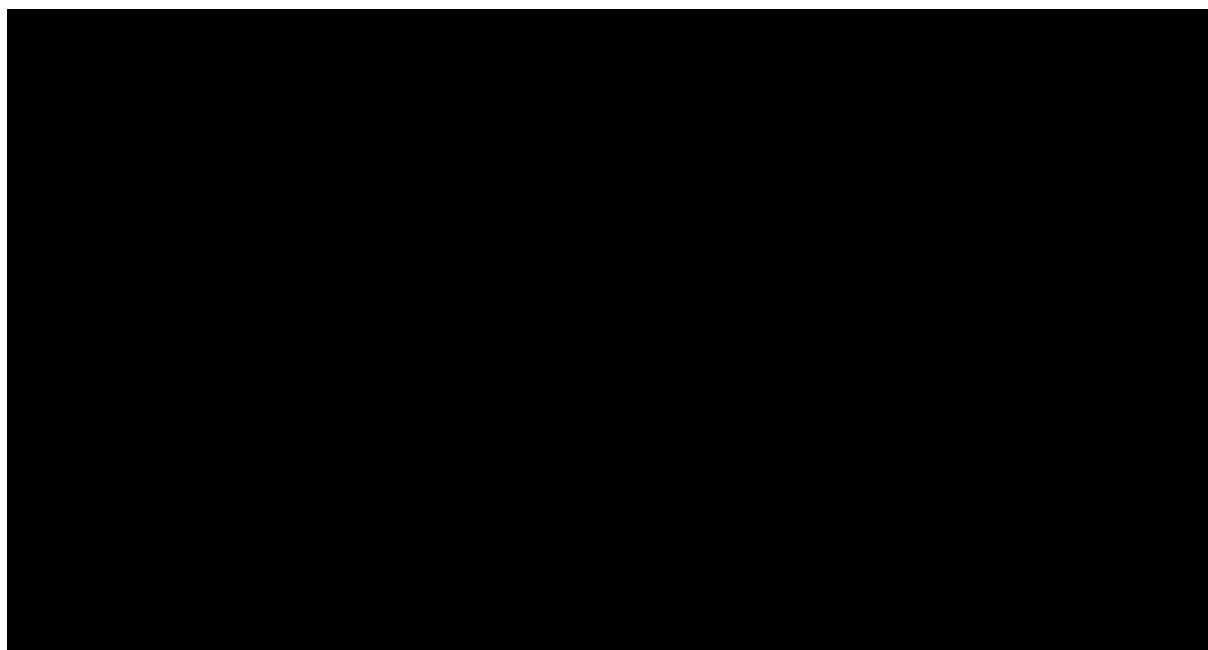
Tabela 33. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z ALL [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX			

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			



15



16

8.2. Kostniakomięsak

Górne i dolne granice parametrów testowane w populacji dzieci i dorosłych z kostniakomięsakiem są przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 34. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z kostniakomięsakami

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	61,96	49,57	74,35	Kostniakomięsak
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	71,43	57,15	85,72	Kostniakomięsak
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	258,50	206,80	310,20	Kostniakomięsak
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	367,70	294,16	441,23	Kostniakomięsak
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	Kostniakomięsak
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	Kostniakomięsak
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	Kostniakomięsak
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	Kostniakomięsak
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	Kostniakomięsak
Koszt Voraxaze/opakowanie				Kostniakomięsak
Masa ciała dzieci (kg)	35,33	28,26	42,40	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	Kostniakomięsak

Skróty: BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

Tabela 35. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z kostniakomięsakami

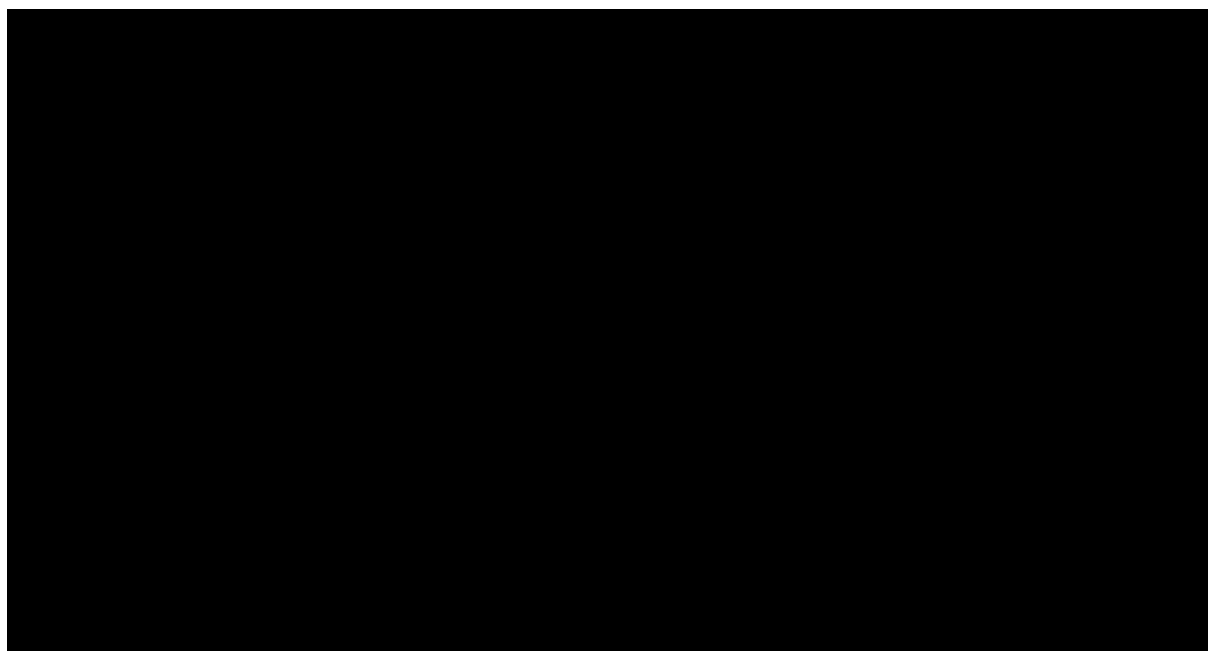
Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	157,50	126,00	189,00	Kostniakomięsak
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	106,94	85,55	128,33	Kostniakomięsak
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	657,11	525,69	788,53	Kostniakomięsak
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	550,45	440,36	660,55	Kostniakomięsak
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	Kostniakomięsak
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	Kostniakomięsak
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	Kostniakomięsak
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	Kostniakomięsak
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	Kostniakomięsak
Koszt Voraxaze/opakowanie				Kostniakomięsak
Masa ciała dzieci (kg)	76,09	60,87	91,31	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	Kostniakomięsak
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	Kostniakomięsak

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)

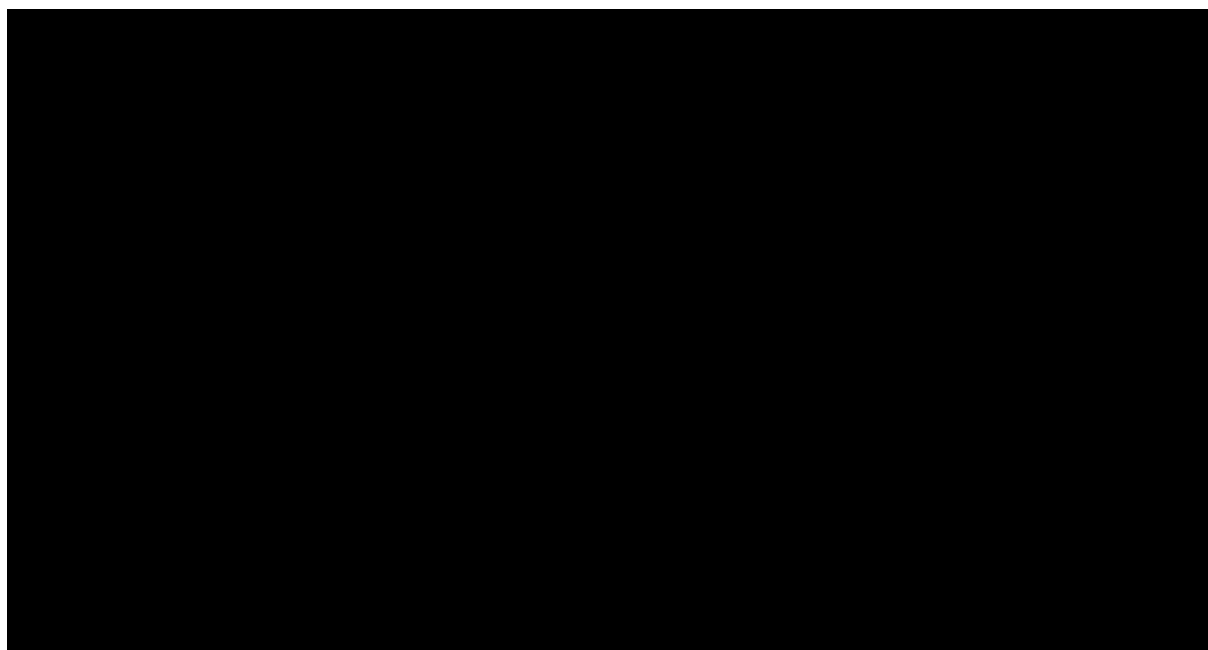
Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze				

Tabela 36. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z kostniakomięsakiem [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			



17

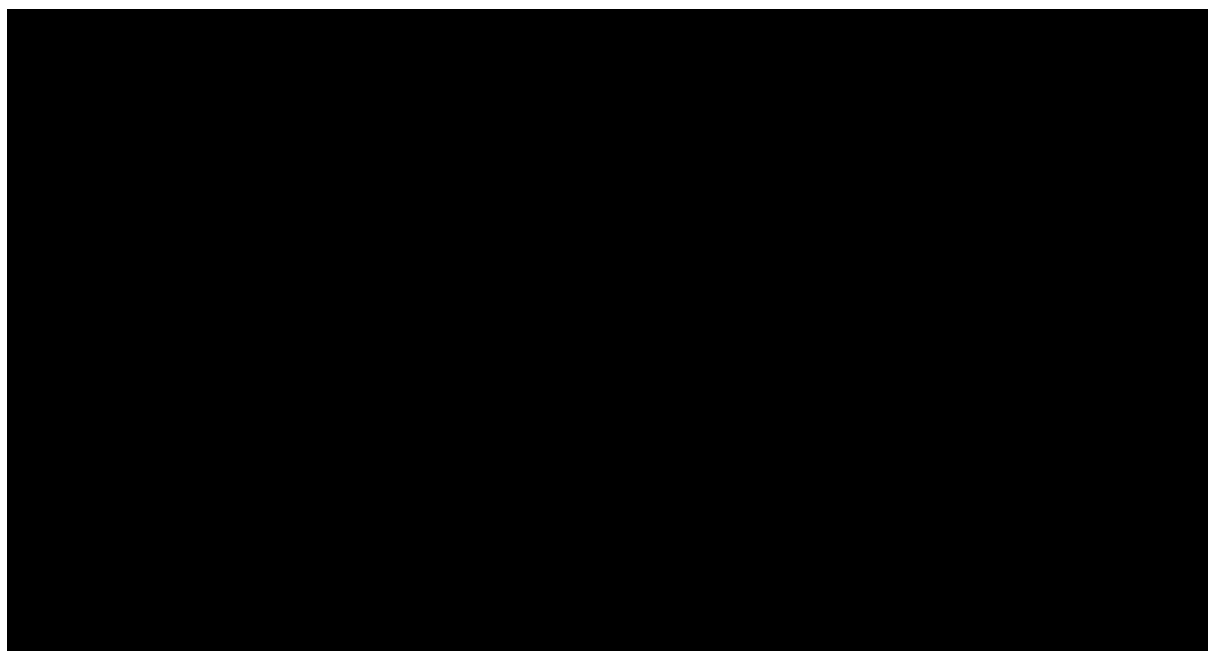


18

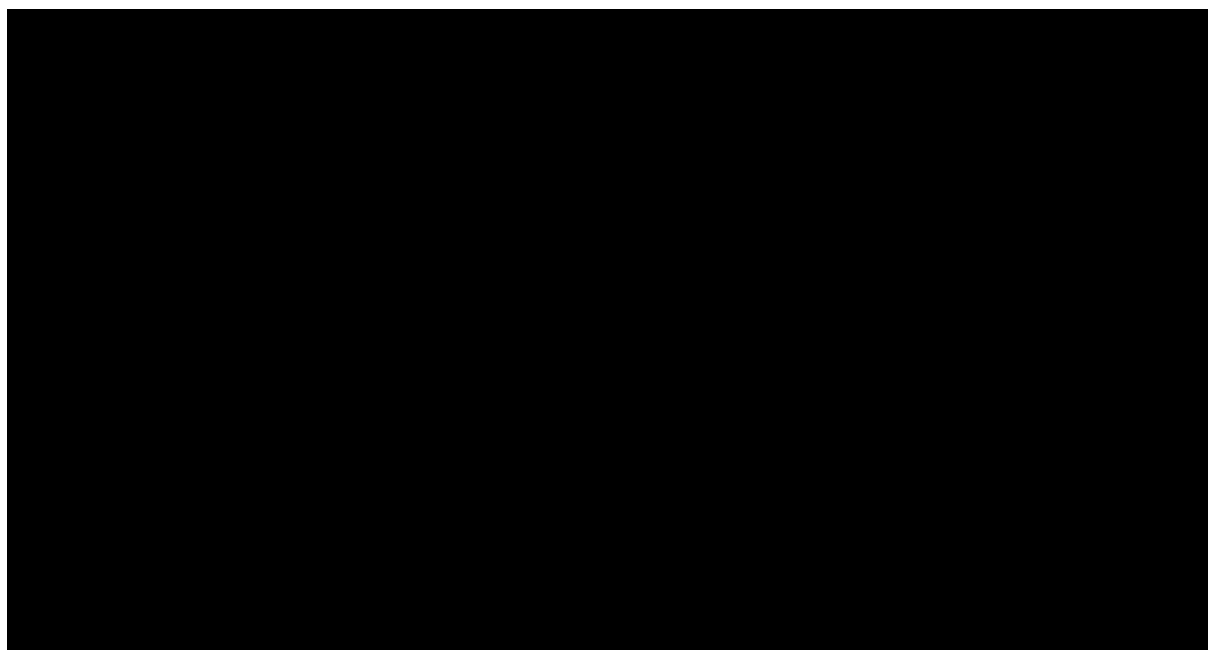
Tabela 37. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z kostniakomięsakiem [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	██████	██████	██████
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	██████	██████	██████

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			



19



20

8.3. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego

Górne i dolne granice parametrów testowane w populacji dzieci i dorosłych z PCNSL są przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 38. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z PCNSL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX	21,94	17,55	26,32	PCNSL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Długoterminowa skala OS				
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	19,06	15,25	22,87	PCNSL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	91,52	73,22	109,83	PCNSL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	98,11	78,49	117,73	PCNSL
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	PCNSL
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	PCNSL
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	PCNSL
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	PCNSL
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	PCNSL
Koszt Voraxaze/opakowanie				PCNSL
Masa ciała dzieci (kg)	35,33	28,26	42,40	PCNSL
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	PCNSL
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	PCNSL
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	PCNSL

Skróty: BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze

Tabela 39. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z PCNSL

Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS	157,50	126,00	189,00	PCNSL
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS	106,94	85,55	128,33	PCNSL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS	657,11	525,69	788,53	PCNSL
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS	550,45	440,36	660,55	PCNSL
Procent ponownego leczenia po VRX	0,96	0,25	1,00	PCNSL
Procent ponownego leczenia po BSC	0,25	0,20	0,30	PCNSL
Horyzont czasowy (miesiące)	240,00	120,00	300,00	PCNSL
Średnia liczba dni na ICU z VRX	0,80	0,64	0,96	PCNSL
Średnia liczba dni na ICU z BSC	8,30	6,64	9,96	PCNSL
Koszt Voraxaze/opakowanie				PCNSL
Masa ciała dzieci (kg)	76,09,	60,87	91,31	PCNSL
Stopa dyskontowa kosztów (%)	5,00	0,00	5,00	PCNSL
Stopa dyskontowa QALY (%)	3,50	0,00	3,50	PCNSL
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)	5,00 & 3,50	0 & 0	5,00 & 3,50	PCNSL

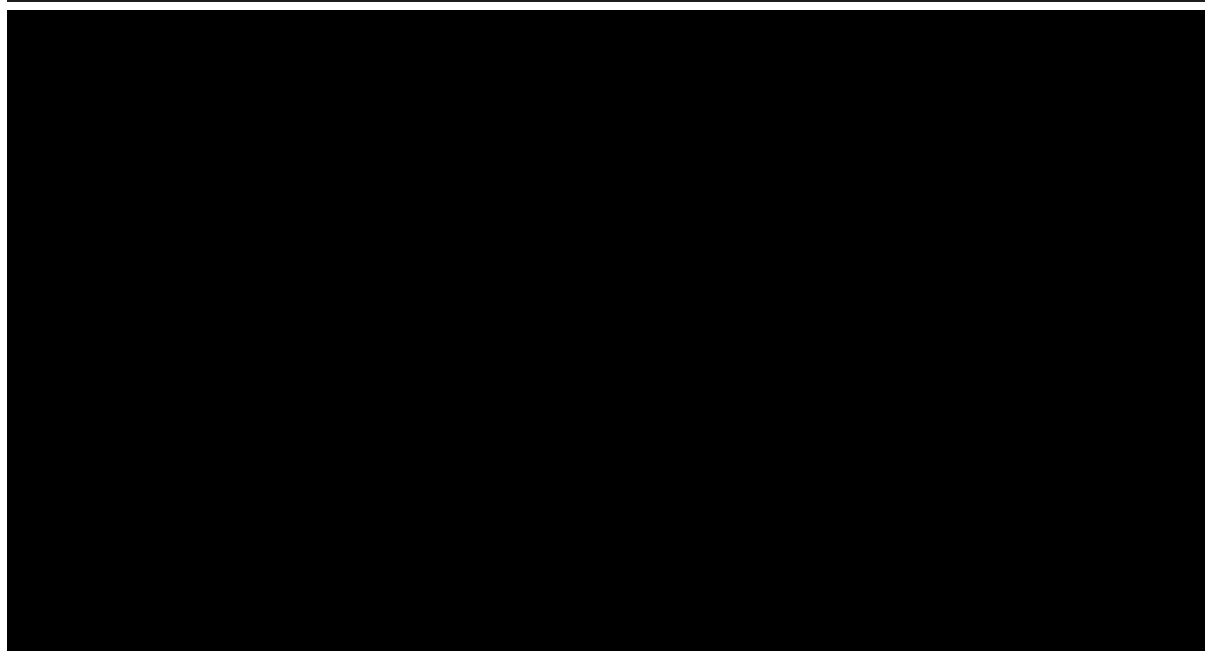
Parametr	Bazowa wartość	Dolna wartość	Górna wartość	Choroba
Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); BSC - najlepszy standard opieki/ najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care/ Best Standard Care); ICU - oddział intensywnej terapii (ang. Intensive Care Unit); kg - kilogram; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival); OS - przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); OWSA - jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. one-way sensitivity analysis); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); VRX - Voraxaze				

U dzieci z PCNSL największy wpływ na wyniki miał odsetek pacjentów ponownie leczonych HDMTX w ramieniu VRX.

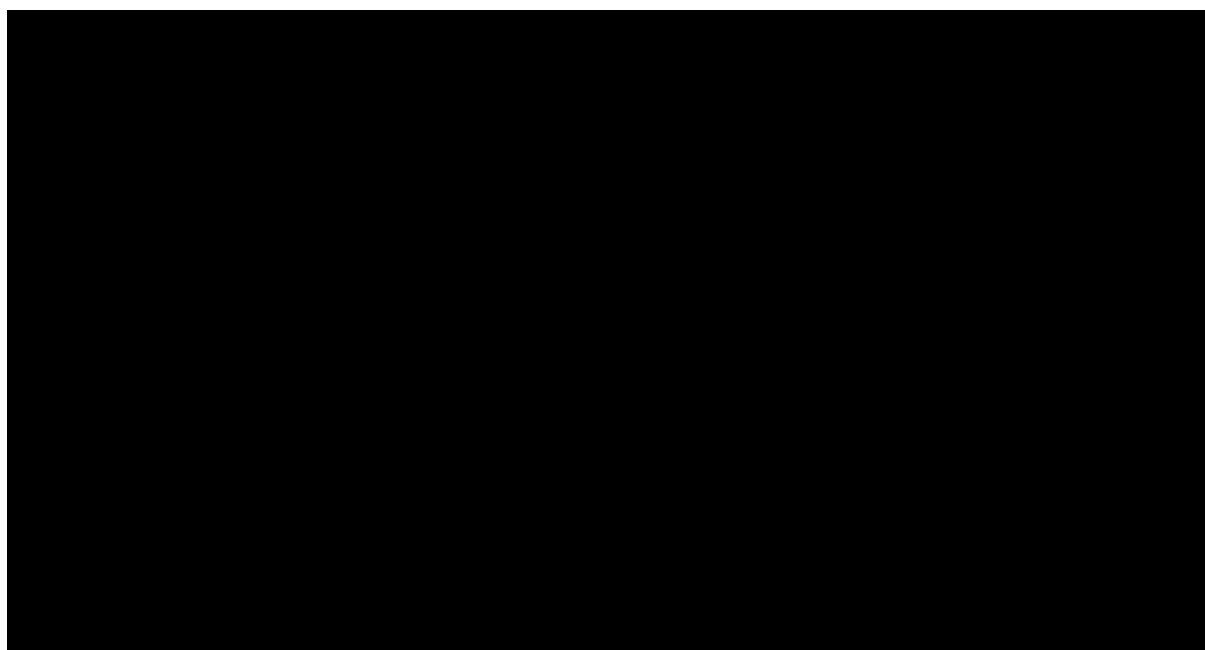
Tabela 40. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z PCNSL [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			



21



22

Tabela 41. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z PCNSL [PLN]

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Bez uwzględnienia RSS			
Pośrednia dawka MTX			

Parametr	Dolna wartość	Górna wartość	Różnica
Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			
Z uwzględnieniem RSS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Pośrednia dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala OS			
Wysoka dawka MTX Długoterminowa skala PFS			
Procent ponownego leczenia po VRX			
Procent ponownego leczenia po BSC			
Horyzont czasowy (miesiące)			
Średnia liczba dni na ICU z VRX			
Średnia liczba dni na ICU z BSC			
Koszt Voraxaze/opakowanie			
Masa ciała dzieci (kg)			
Stopa dyskontowa kosztów (%)			
Stopa dyskontowa QALY (%)			
Stopa dyskontowa koszty & QALY (%)			

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

23

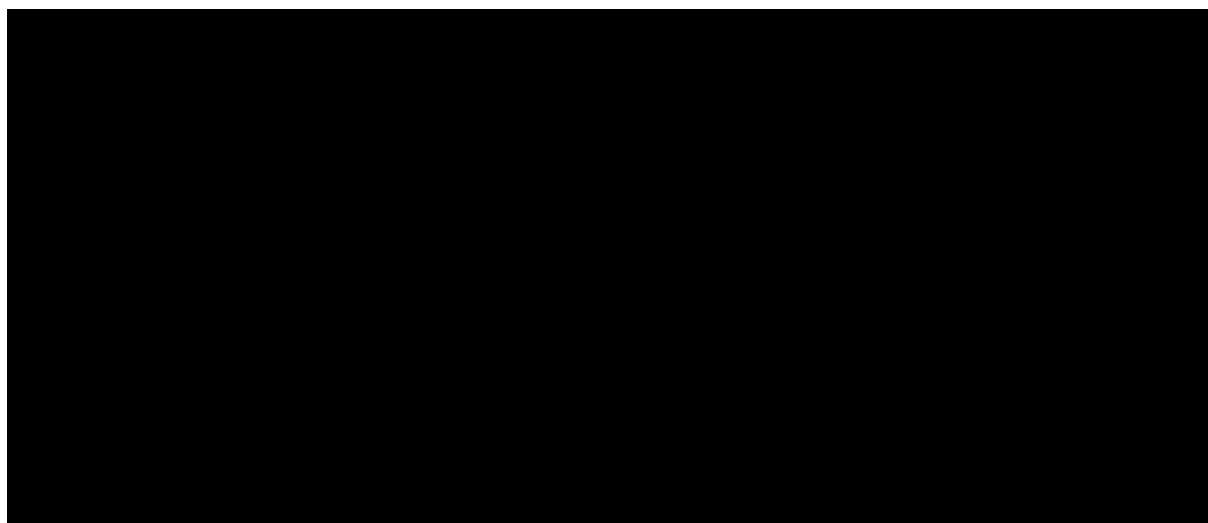
24

9. Probabilistyczna analiza wrażliwości

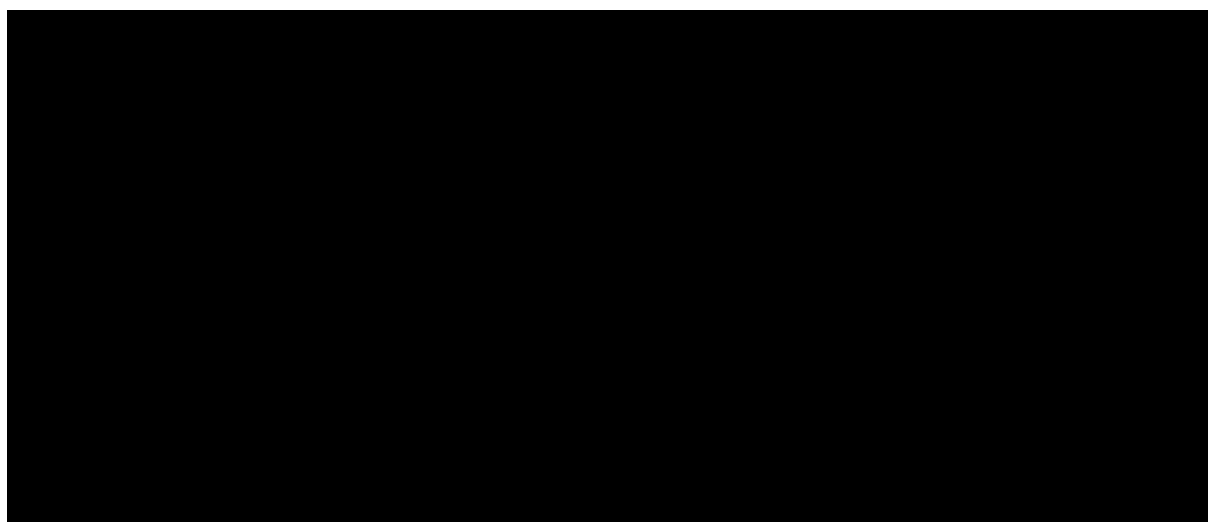
Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) została przeprowadzona w celu oceny niepewności wokół wielu parametrów ICUR jednocześnie. Probabilistyczne wyniki analizy kosztów użyteczność porównujące VRX z BSC są przedstawione w tabeli 42. Płaszczyzny opłacalności kosztowej zostały przedstawione na poniższych wykresach.

W niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego (bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS). Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone. Wyniki (wykresy) analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej zostały również dołączone w plikach wynikowych wraz z modelem.

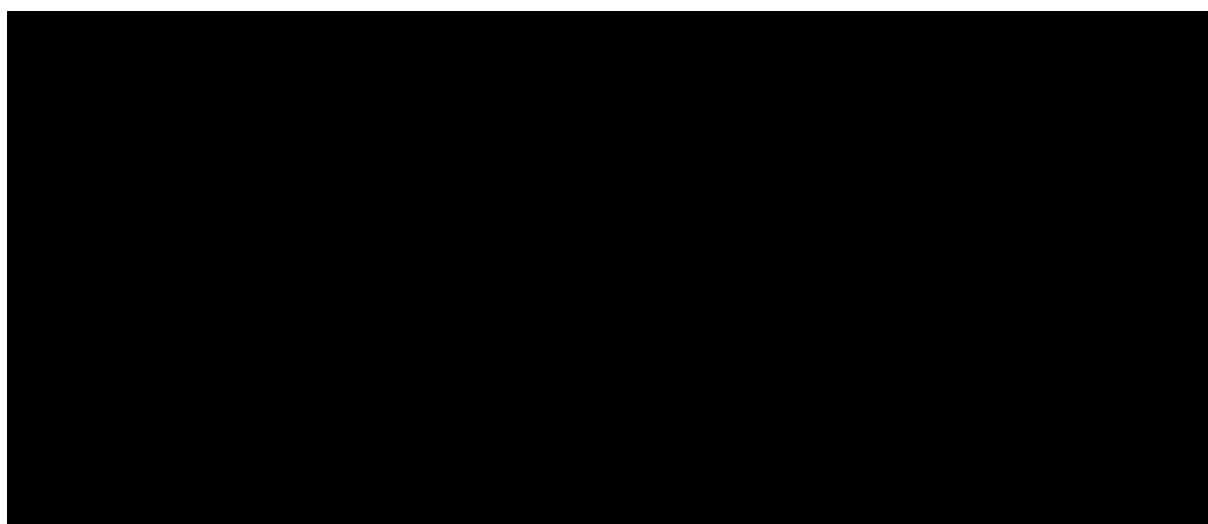
9.1. Ostra białaczka limfoblastyczna



26



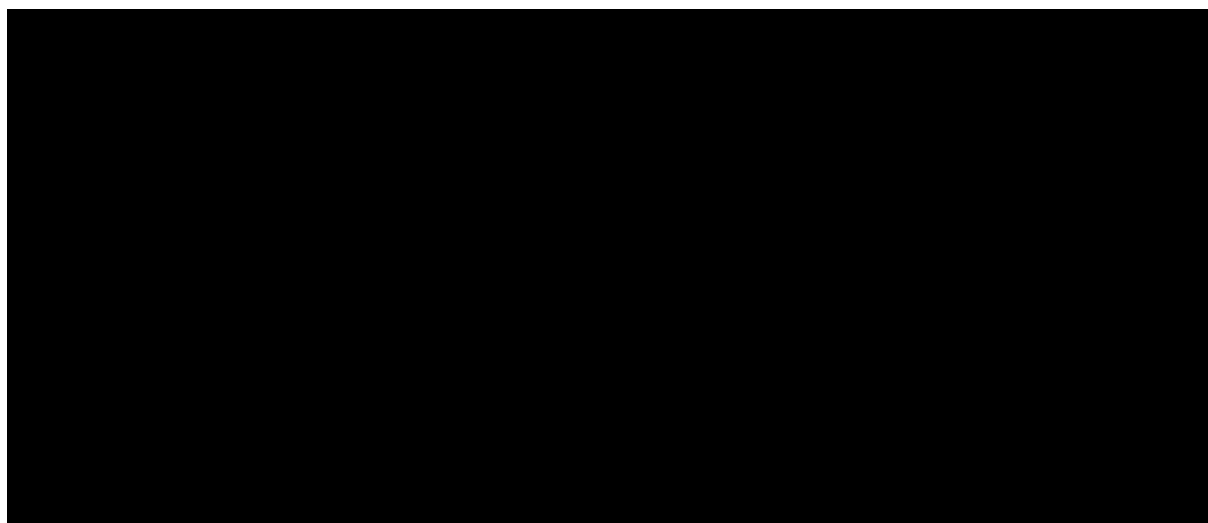
27



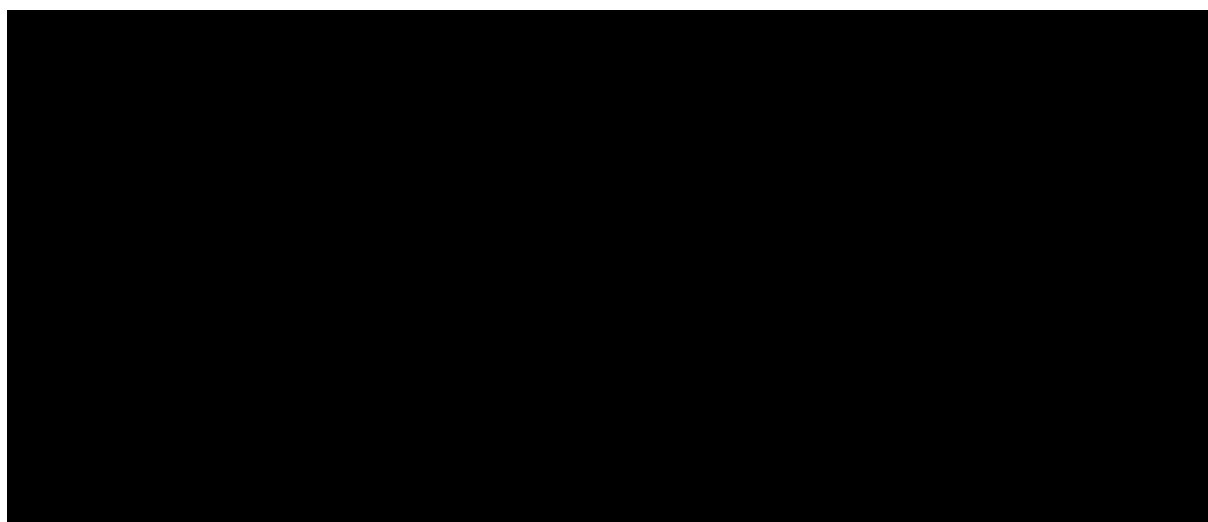
28

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu



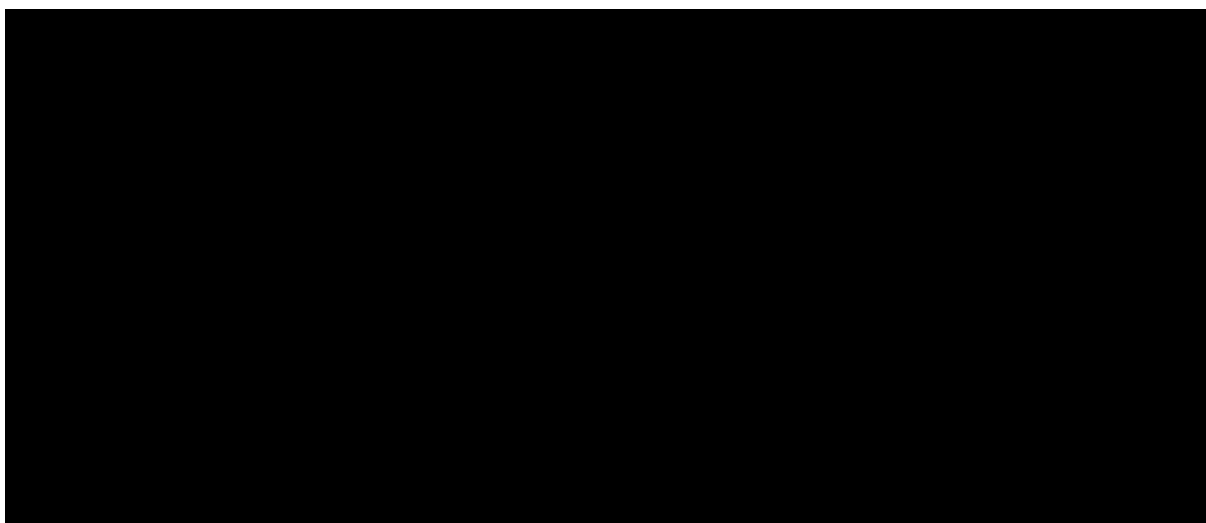
29



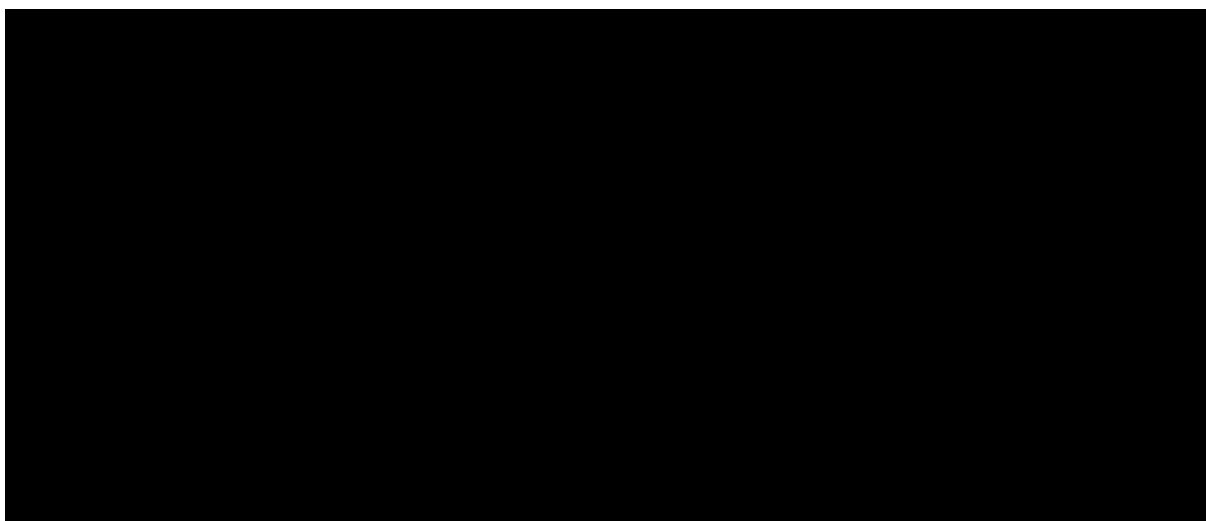
30

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

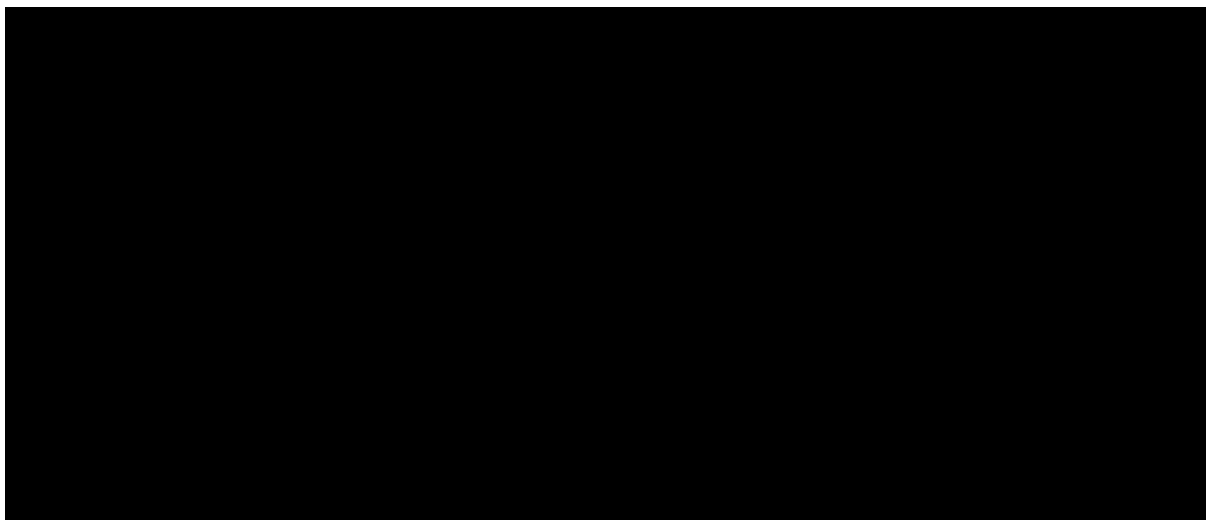


31

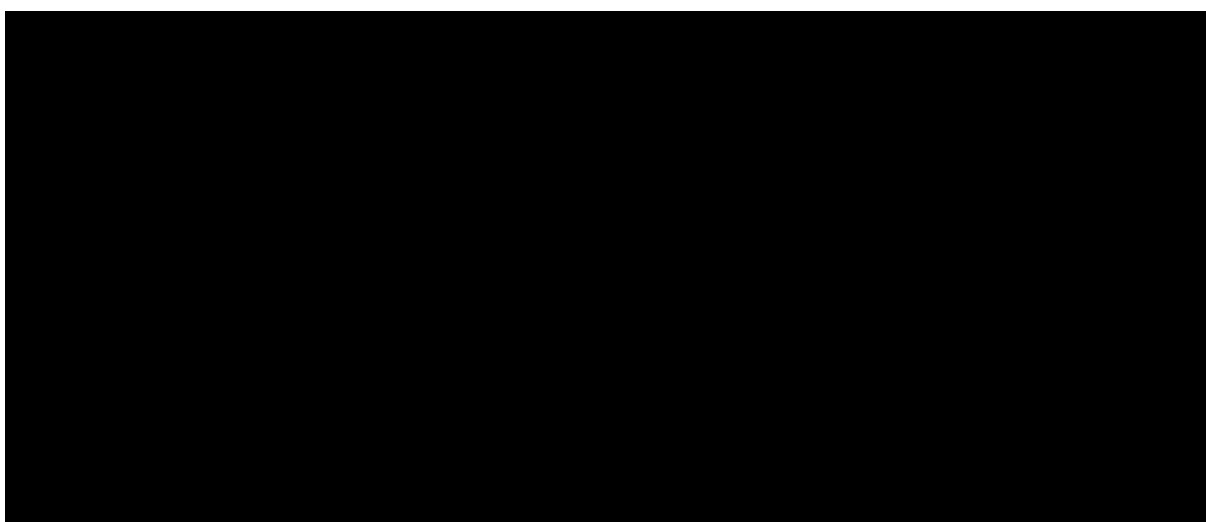


32

9.2. Kostniakomięsak



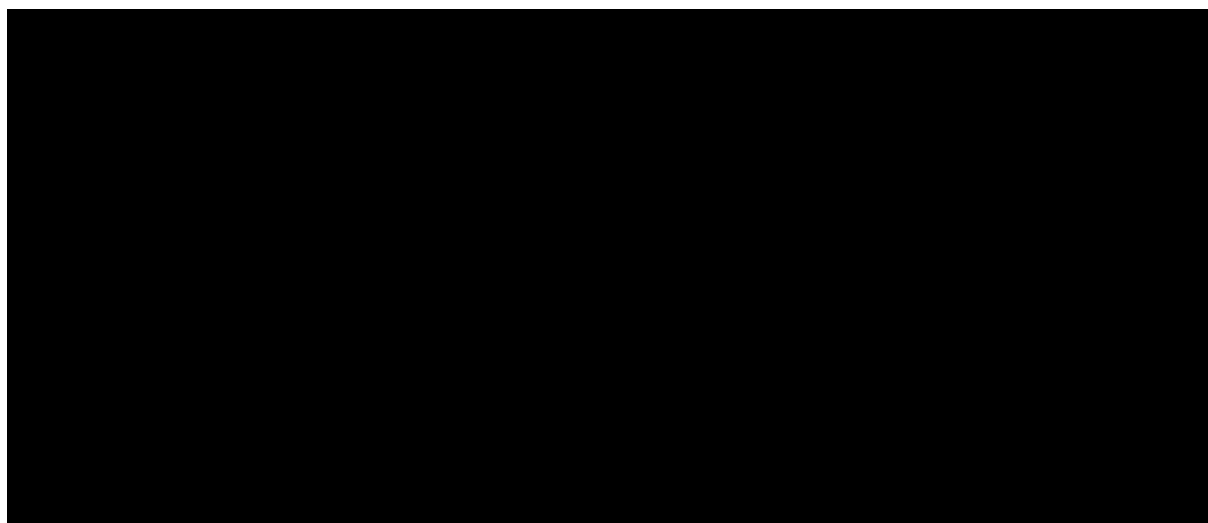
33



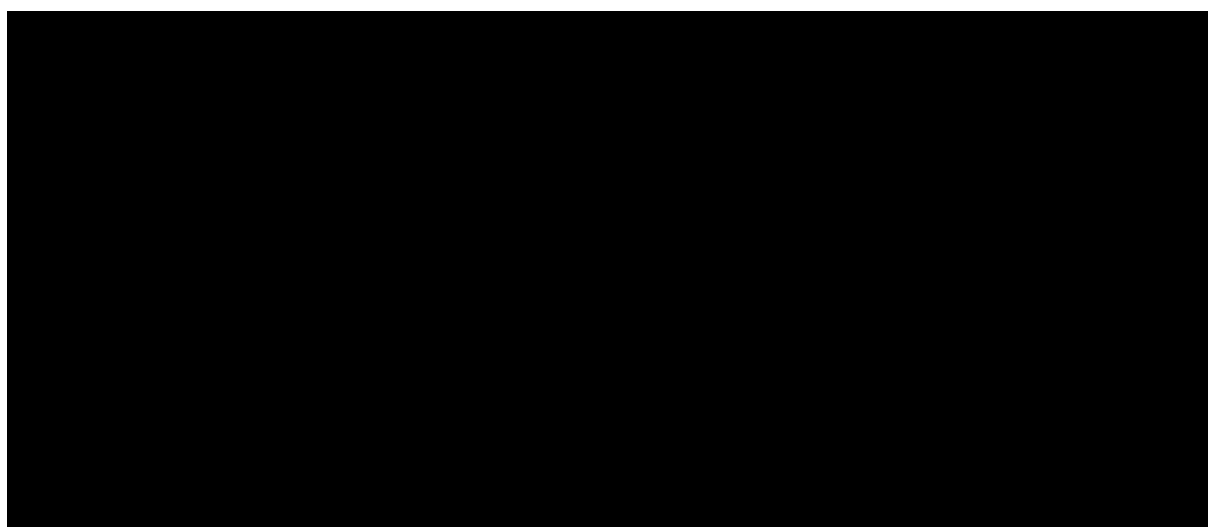
34

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

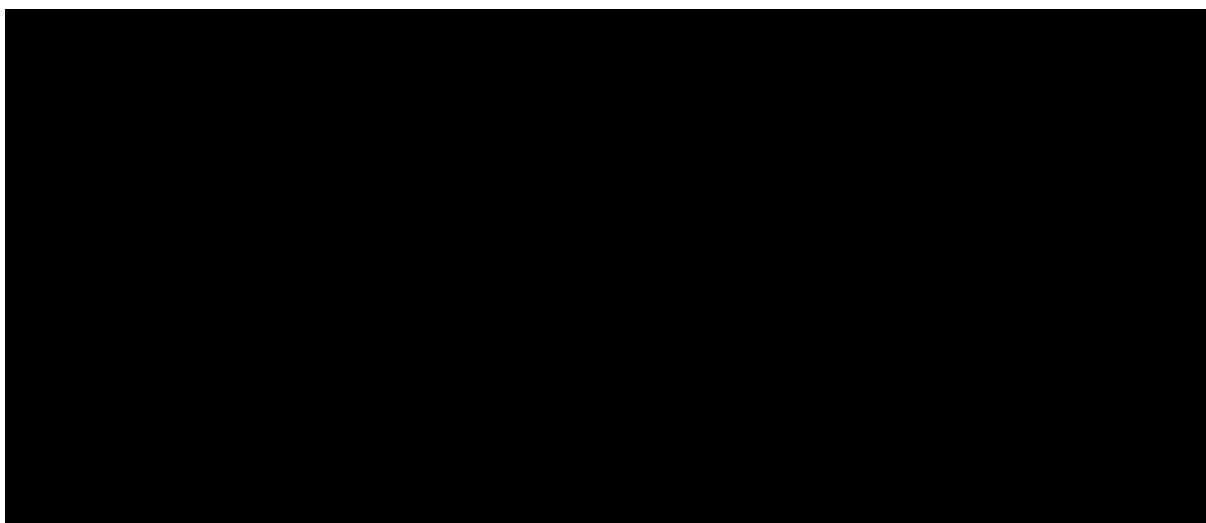
w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu



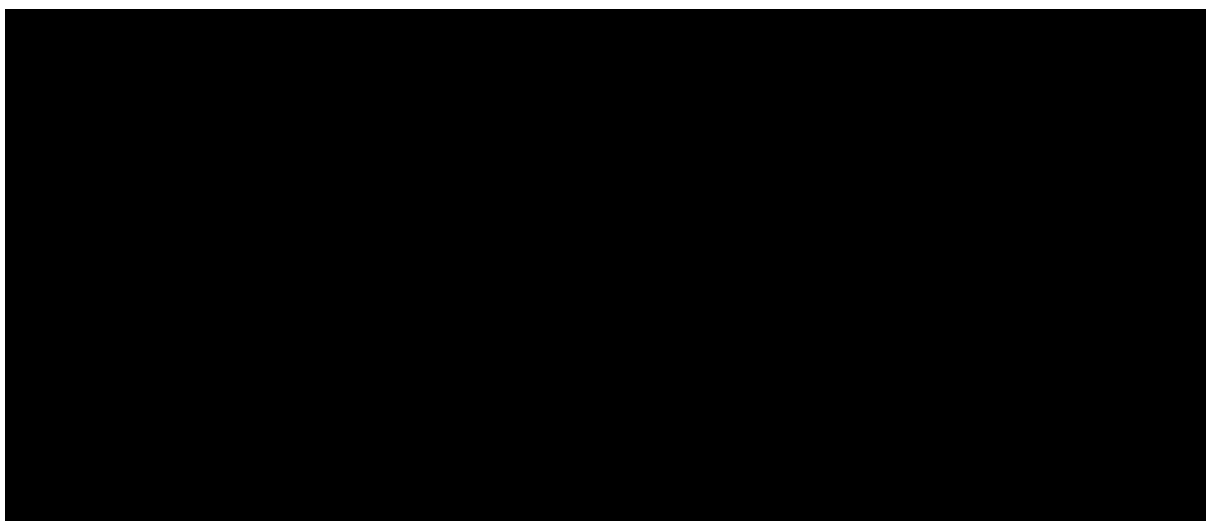
35



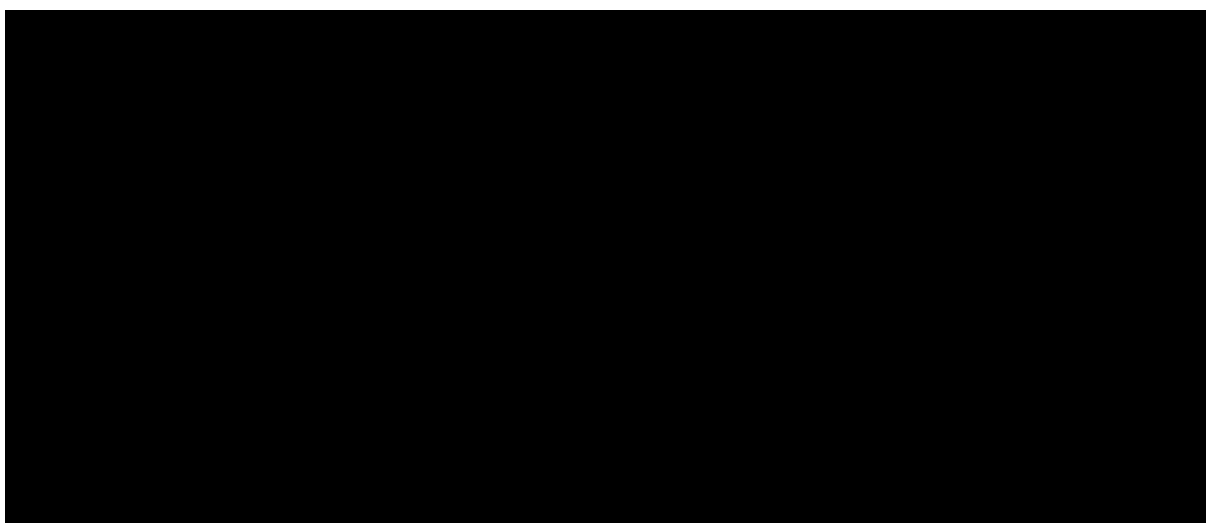
36



37



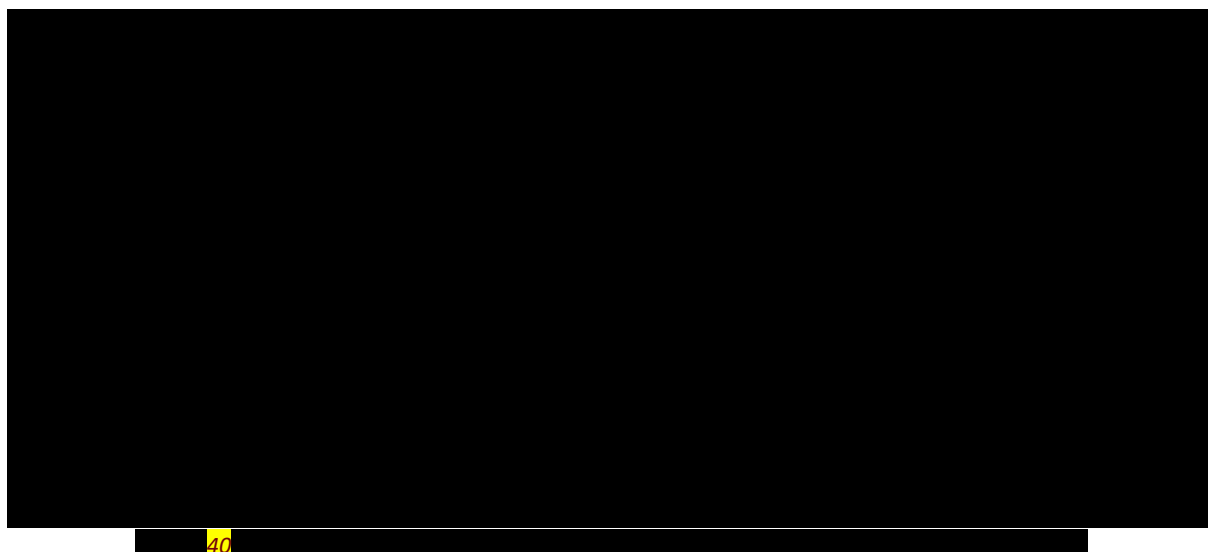
38



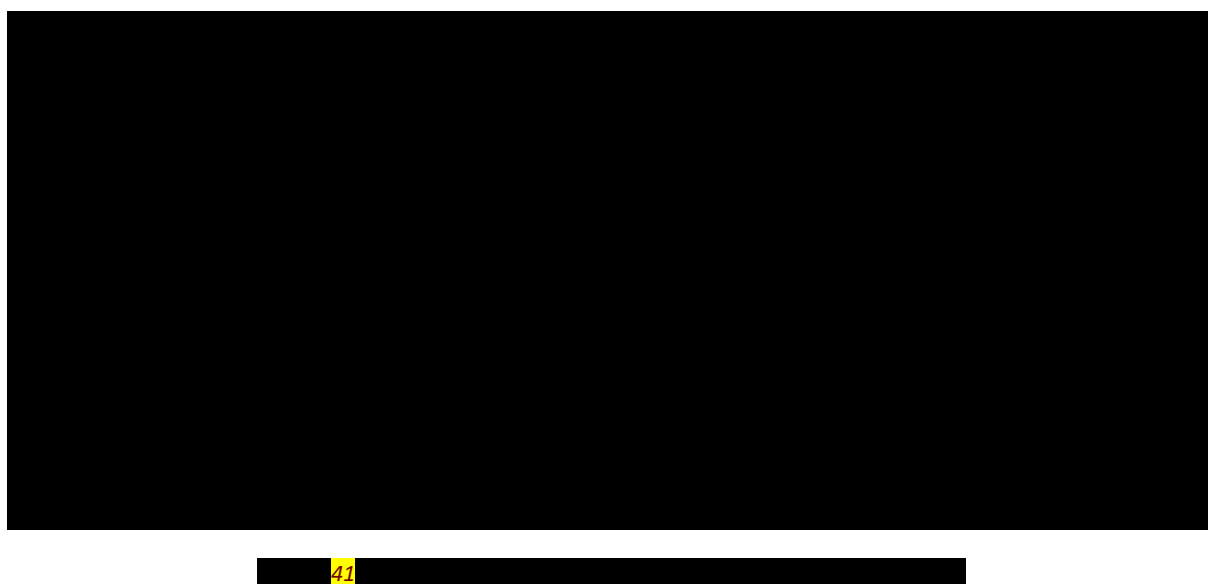
39

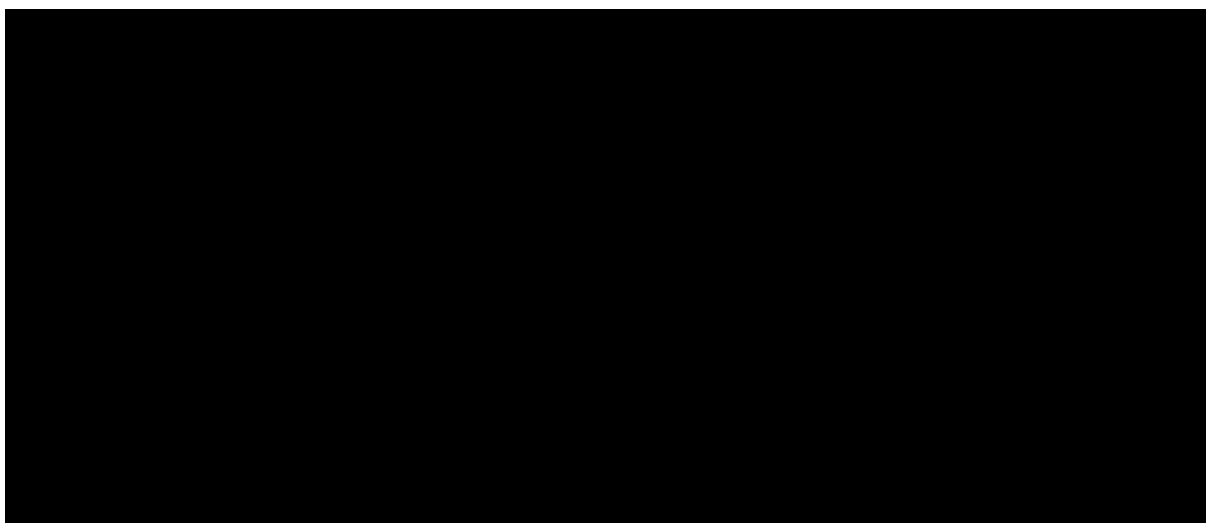
Voraxaze® (*glukarpidaza*)

w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu

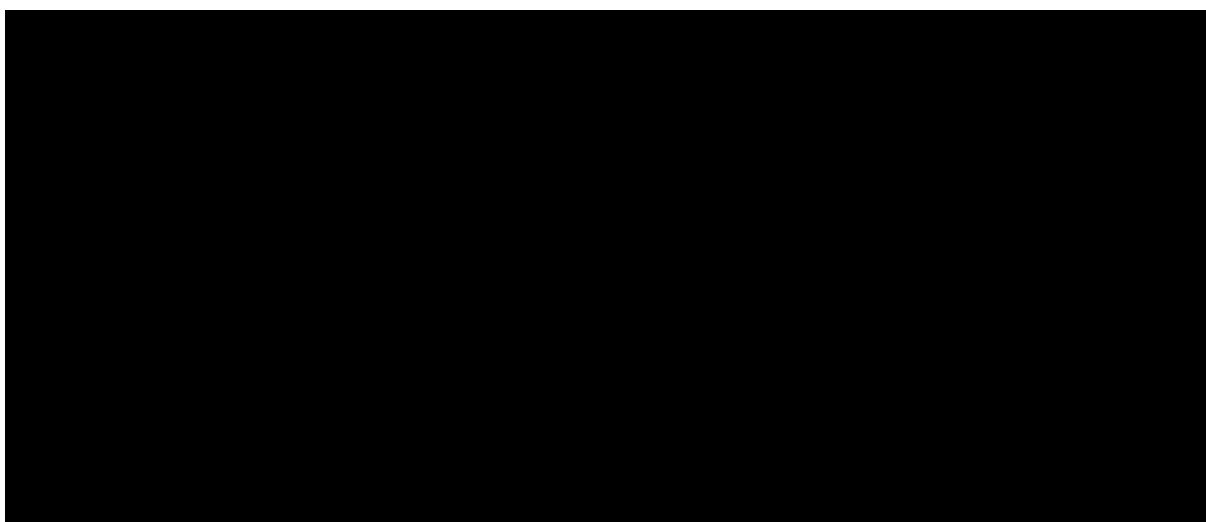


9.3. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego

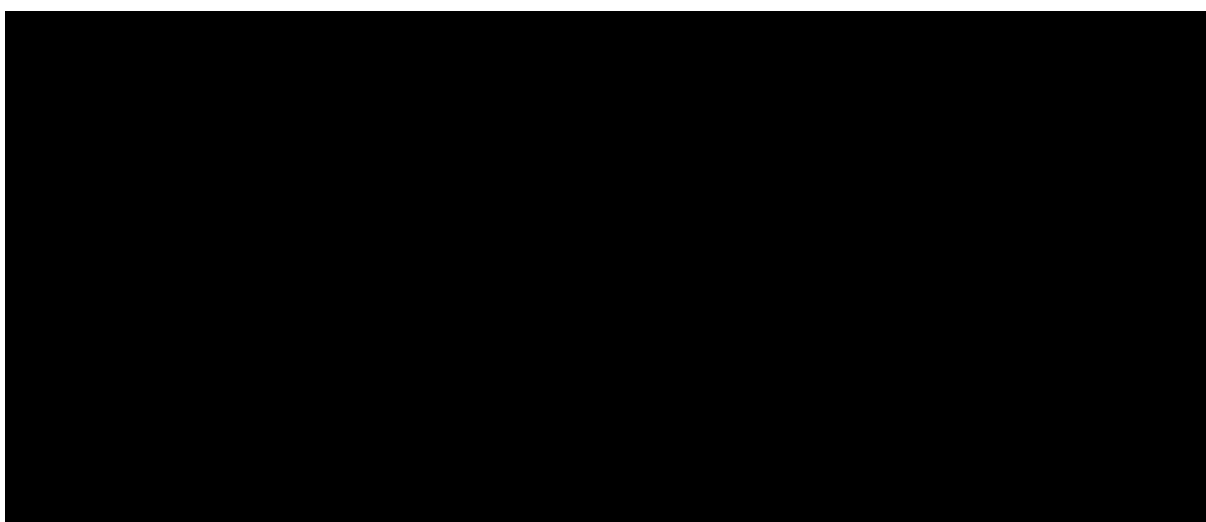




42



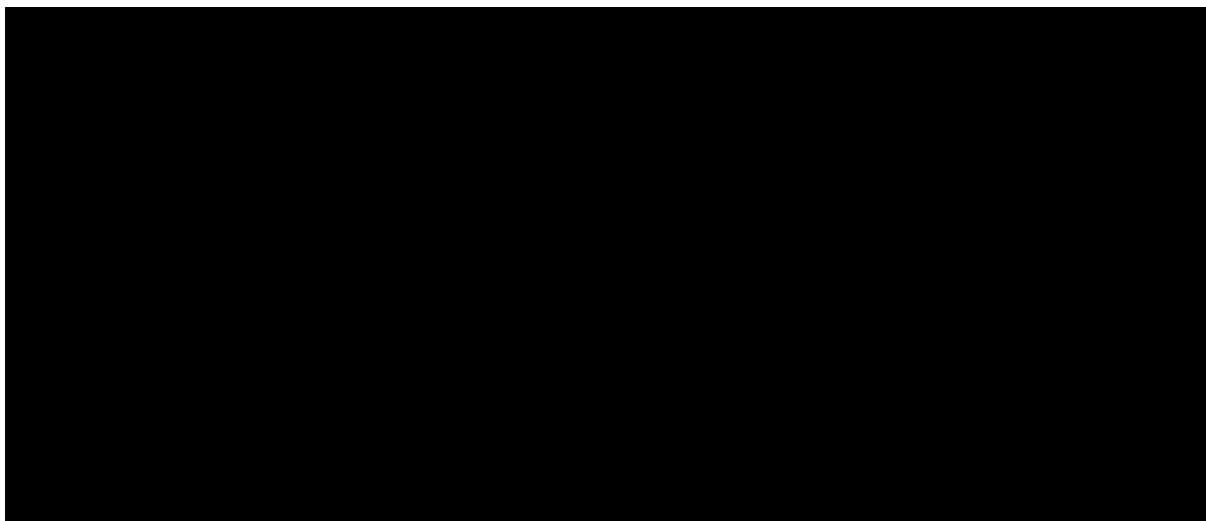
43



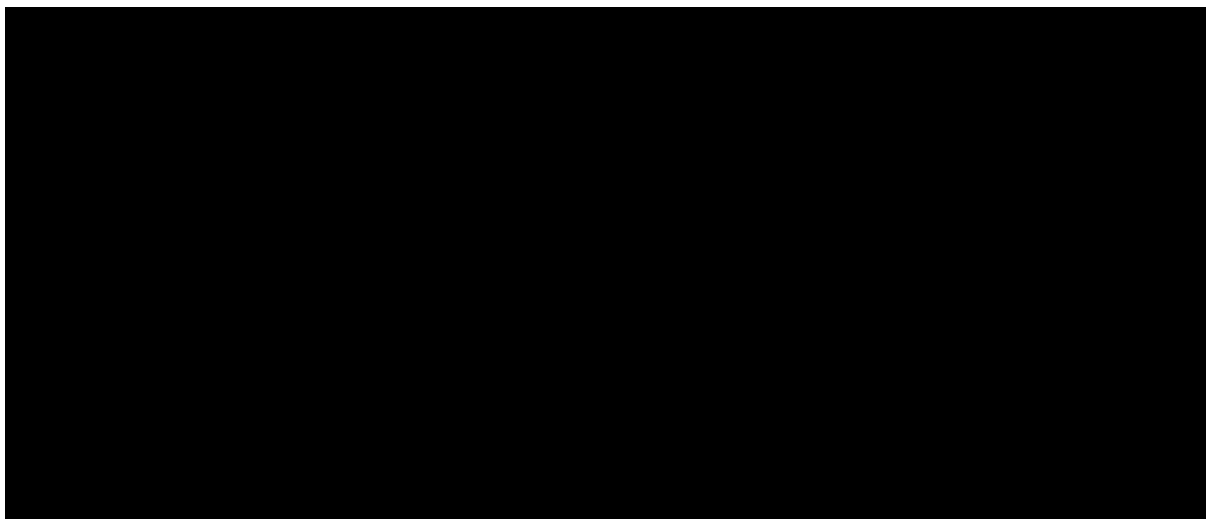
44

Voraxaze® (*glukarpidaza*)

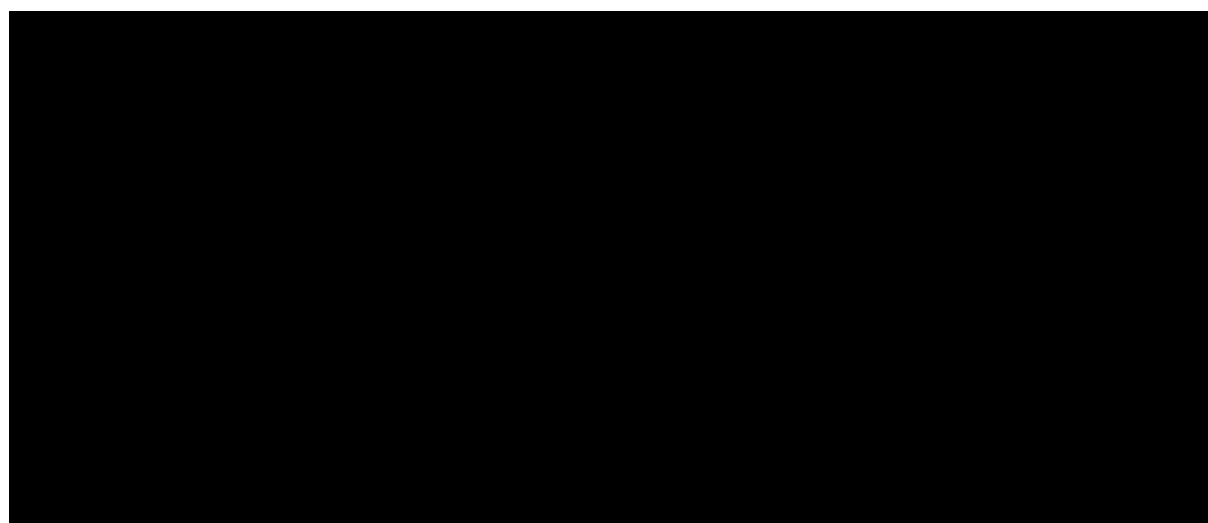
w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu



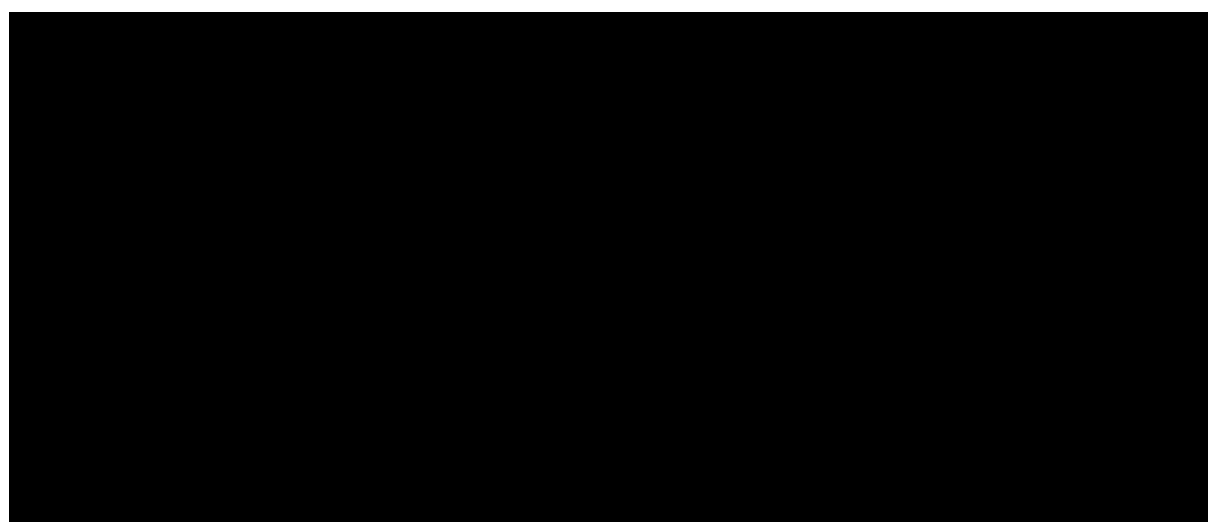
45



46



47



48

9.4. Wyniki i wnioski

Tabela 42. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 244 821 PLN/QALY

Wiek	Choroba	ICUR bez RSS	Prawdopodobieństwo opłacalności bez RSS (%)	ICUR z RSS	Prawdopodobieństwo opłacalności z RSS (%)
Perspektywa płatnika publicznego					
Dziecko	ALL				
Dorośli	ALL				
Dziecko	Kostniakomięsak				
Dorośli	Kostniakomięsak				
Dziecko	PCNSL				
Dorośli	PCNSL				

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia); ICUR - inkrementalny stosunek użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma)

Należy przy tym pamiętać, że dla PTEK¹, analiza opłacalności nie powinna być najważniejszym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji refundacyjno-cenowych. GLU jest lekiem sierocym stosowanym we wskazaniu ultraradkim i pierwszą technologią o udowodnionej efektywności klinicznej stosowaną „on top” z BSC, która jest silną interwencją, działa przyczynowo i szybko, ratującą zdrowie i życie pacjentów z chorobami nowotworowymi. Podejście egalitarne powinno w tym przypadku być brane pod uwagę przed podejściem utylitarnym (value for money), czyli przed wynikami klasycznej analizy ekonomicznej. Należy podkreślić, że nawet w podejściu utylitarnym, uzyskane wyniki klasycznych analiz ekonomicznych znajdują się poniżej ustawowego progu opłacalności w Polsce. Taka sytuacja zdarza się wyjątkowo rzadko i wskazuje na podejście fair pricing w przypadku VRX. Szczegóły dotyczące podejścia utylitarnego i równoległego podejścia egalitarnego w aspekcie oceny opłacalności terapii PTEK przedstawiono w rozdziale 10.

Z uwagi na przedstawione wyżej rozważania, zarówno w podejściu utylitarnym (zgodnie z obowiązującym w Polsce ustawowym progiem opłacalności), jak też w podejściu egalitarnym (postulowanym od 20-tu lat, które przedstawiono w dużej nowelizacji ustawy refundacyjnej [DNUR] z 2016 r. i obecnie procedowanej szybkiej ścieżki nowelizacji ustawy refundacyjnej [SZNUR]), wydaje się że GLU powinna być w Polsce objęta refundacją w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych, nawet bez schematu podziału ryzyka (RSS, ang. Risk-Sharing Scheme; synonim MEA, ang. managed entry agreement).

¹ Pierwszej Technologii medycznej o udowodnionej Efektywności Klinicznej w danym wskazaniu ultraradkim

10. Walidacja

Przeprowadzono walidację modelu w celu wykrycia potencjalnych błędów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w niniejszej analizie przeprowadzono walidację modelu, obejmującą trzy etapy: walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Analiza wrażliwości przedstawiona w niniejszej analizie również stanowi element walidacji wewnętrznej.

10.1. Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej modelu przeprowadzono test zerowy, którego celem było potwierdzenie, że w przypadku braku uwzględnienia efektów swoistych dla VRX interwencja ta nie wpływa na modelowane wyniki zdrowotne. Test ten miał na celu ocenę wewnętrznej spójności logicznej modelu oraz weryfikację prawidłowości implementacji efektów związanych z leczeniem.

W przeprowadzonym teście zrównano pomiędzy ramionami leczenia kluczowe parametry determinujące wyniki zdrowotne, przy zachowaniu niezminionej struktury modelu oraz identycznych założeń wyjściowych. W szczególności przyjęto identyczne rozkłady liczby dni pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) dla VRX oraz najlepszej opieki wspomagającej (BSC), jednakowe prawdopodobieństwa zgonu w trakcie hospitalizacji w obu ramionach, a także takie same prawdopodobieństwa ponownego zastosowania leczenia.

Następnie porównano uzyskiwane wartości QALY oraz inkrementalne QALY pomiędzy analizowanymi ramionami.

W warunkach testu zerowego model wygenerował identyczne wartości QALY dla VRX i BSC, a inkrementalna różnica w QALY wyniosła 0. Uzyskane wyniki wskazują, że model nie generuje sztucznych różnic pomiędzy porównywanymi strategiami terapeutycznymi w sytuacji braku efektów swoistych dla VRX, co potwierdza poprawność implementacji logiki modelu.

Przeprowadzony test zerowy stanowi zatem potwierdzenie, że model funkcjonuje zgodnie z założeniami zarówno z perspektywy strukturalnej, jak i obliczeniowej, wspierając jego wewnętrzną walidację.

Tabela 43. Test walidacji wewnętrznej: oczekiwane wyniki inkrementalne

Wynik	Wynik inkrementalny	Wynik oczekiwany
Inkrementalne QALY	0	0

Dodatkowo również parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (z wartościami skrajnymi) pozwoliły na walidację przeprowadzonego modelowania.

10.2. Walidacja konwergencji

Celem walidacji konwergencji jest porównanie modelu opisanego w analizie z innymi modelami dotyczącymi porównania wnioskowanej technologii z potencjalnymi komparatorami. Strategię wyszukiwania dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych opisano w rozdziale 16.1. Natomiast odnalezioną w ramach przeglądu publikację opisano w rozdziale dotyczącym dyskusji.

10.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej podjęto próbę weryfikacji czy wartości przyjęte z publikacji Demiralp i in. 2019, odnoszące się do części istotnych danych wsadowych dotyczących skuteczności mają odniesienie do warunków polskich. Nie istnieją polskie dane dotyczące długości hospitalizacji czy śmiertelności z powodu DME na oddziale ICU czy to w ramach hospitalizacji. Można jedynie odnaleźć dane z 2024 r. (w Statystykach NFZ), które pośrednio dotyczyć mogą hospitalizacją w DME, tj. samego czasu hospitalizacji w ramach konkretnych produktów, które mogłyby zostać zrealizowane u chorych z DME oraz odsetka zgonów odnotowanych dla tych produktów, tj. rozpatrując:

- + Grupę L81 Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17. r.ż. – z medianą hospitalizacji 6 dni i odsetkiem zgonów 6,39%.
- + Grupę L82 Ostra niewydolność nerek – z medianą hospitalizacji 7 dni i odsetkiem zgonów 19,75%;
- + Intensywna hemodializa, kod 5.53.01.0001478 – z medianą hospitalizacji 9 dni i odsetkiem zgonów 22,15%;
- + Ciągłe leczenie nerkozastępcze, kod 5.53.01.0001472 – z medianą hospitalizacji 24 dni i odsetkiem zgonów 65,74%.

Widoczne jest, że dwa główne produkty w ramach, które mogą być rozliczane dla chorych, tj. L82 oraz intensywna hemodializa mają zbliżoną wartość zwłaszcza odsetka zgonów (w modelowaniu ramienia BSC to 20,8%) oraz zbliżoną liczbę dni hospitalizacji (w odniesieniu do samego modelowanego średniego czasu pobytu na ICU dla BSC – 8,3 dnia).

Dodatkowo, zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ za IV kwartał 2024 średnia osobodni przypadających na pacjenta na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii to ok. 10 dni¹, co również wskazuje na zbliżoną długość pobytu na ICU w odniesieniu do modelowanego w ramach BSC.

Przedstawione powyżej dane potwierdzają wiarygodność modelowania na przyjętych założeniach na podstawie danych z badania Demiralp i in. 2019.

¹ Oszacowana średnia liczby dni określona jako podzielenie osobodni przez liczbę osób dla świadczeń 03.4260.040.02 ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA – HOSPITALIZACJA i 03.4260.050.02 ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA II POZIOM REFERENCYJNY – HOSPITALIZACJA, wykonanych w ramach pobytu w oddziale szpitalnym – a dokładnie średnia z 502 078 osobodni / 45 782 osób oraz 340 859 osobodni / 39 479 osób (Tabela IV.3.1.)

11. Podejście utylitarne i równoległe podejście egalitarne

Zgodnie z obowiązującą ustawą o refundacji leków, przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych obowiązuje Ministra Zdrowia w Polsce wyłącznie podejście utylitarne (value for money). W ustawie wskazano wysokość progu opłacalności jako koszt uzyskania dodatkowego QALY, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca, a w przypadku niemożności jego wyznaczenia, koszt uzyskania jednego LYG. Wskazanie explicite progu opłacalności na 3xPKB/osobę/QALY prowadzi w konsekwencji do tego, że kryterium efektywności kosztów (de facto użyteczności kosztów, ICUR) traktowane jest jako najważniejsze. Z tego wynika dla wnioskodawcy (podmiot odpowiedzialny) ustawowy obowiązek przeprowadzenia klasycznej analizy ekonomicznej – najczęściej CUA, CEA lub CMA, rzadko CCA.

W praktyce wszystkie urzędy centralne zaangażowane w procedury refundacyjno-cenowe (Departament Polityki Lekowej i Farmacji [DPLiF] Ministerstwa Zdrowia [MZ]; AOTMiT; NFZ; Rada Przejrzystości, Komisja Ekonomiczna) rozumieją konieczność podejścia egalitarnego i w szczególnych przypadkach odstępują od sztywnej reguły, przyznając refundację lekom, których opłacalność przekracza (często wielokrotnie przekracza) prób opłacalności 3xPKB/osobę/QALY.

Podejście egalitarne można zaobserwować w takich przypadkach jak:

- + PTEK w danym bardzo rzadkim (ultraradkim) wskazaniu medycznym (często dotyczy to sierocych produktów leczniczych),
- + leki stosowane w stanach terminalnych (EoLT, ang. end-of-life treatment),
- + sierocych produktów leczniczych w przypadkach poważnego zagrożenia i niezaspokojonej potrzeby medycznej (np. włączenie Zolgensma, gdy Spinraza była już refundowana w programie lekowym).

Pozostając przy chorobach rzadkich, w 2014 r. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich oraz Parlamentarny Zespół ds. Onkologii, uwzględniając opinie ekspertów oraz przedstawicieli pacjentów, wydały stanowisko w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności [32]. W stanowisku tym wskazano na społecznie uzasadnioną potrzebę egalitarnego traktowania chorób rzadkich i niezbędne, zgoła odmienne finansowe podejście do zagadnień efektywności kosztowej w ramach oceny sierocych technologii medycznych, prowadzonej w ramach postępowań administracyjnych o objęcie leków i technologii sierocych refundacją. Podkreślono, że mimo korzystnej sytuacji gospodarczej Polski, dostępność terapii sierocych pozostaje na bardzo niskim poziomie, dlatego do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej zarekomendowano przy wydawaniu decyzji refundacyjnych dla leków sierocych lub terapii w schyłkowej fazie życia, odstąpienie od przyjętego kryterium opłacalności nieprzekraczającego 3xPKB/osobę/QALY.

Pierwszym aktem prawnym w Polsce, który uwzględnił podejście egalitarne do leków sierocych i de facto do PTEK we wskazaniach ultraradkich, było Zarządzenie Prezesa NFZ z 10 kwietnia 2007 roku (nr 17/2007) – a wówczas to Prezes NFZ podejmował decyzje o refundacji leków w programach lekowych (zwanymi programami terapeutycznymi). W 2016 r. w projekcie DNUR zaproponowano odejście od klasycznej analizy ekonomicznej i odstąpienie od podejmowania decyzji refundacyjnych przy uwzględnieniu kryterium opłacalności w przypadku PTEK oraz jednocześnie zaproponowano

przepisy dopuszczające explicite podejście egalitarne w oparciu o tzw. uzasadnienie¹ ceny. Niestety stosowne przepisy do dziś nie zostały wprowadzone w Polsce.

Już w 2009 r.² postulowano w Polsce o wyodrębnienie środków finansowych na refundację PTEK, czyli oddzielnego koszyka tworzonego w podejściu utylitarnym od koszyka tworzonego w podejściu egalitarnym. W 2020 r. stworzono na mocy ustawy z dnia 7 października Fundusz Medyczny. Niestety Fundusz Medyczny opierał się na słabych podstawach teoretycznych, zupełnie wypaczył ideę egalitaryzmu i do dziś pozostaje dysfunkcyjny.

Dotychczasowe wsparcie dla pacjentów cierpiących na te schorzenia opierało się na „Planie dla Chorób Rzadkich”, który miał charakter programowy i nie posiadał mocy prawnej. Kolejni Ministrowie Zdrowia i wiceministrowie od 2012 r. podejmowali decyzje dla PTEK, łamiąc de facto podejście utylitarne ustawy refundacyjnej. W końcu, w marcu 2025 r., w Sejmie rozpoczęto prace nad pierwszym w Polsce projektem ustawy refundacyjnej uwzględniającym specyfikę leków stosowanych w chorobach rzadkich. Nowa ustawa ma na celu stworzenie trwałych i kompleksowych rozwiązań systemowych, w tym zwiększenie dostępności refundowanych leków i terapii w chorobach rzadkich. Nie jest jasne jaka będzie jakość ostatecznie przyjętych przepisów.

Na podstawie obowiązującej ustawy refundacyjnej, która nakazuje wyłącznie podejście utylitarne, istnieje konieczność przeprowadzenia klasycznej analizy ekonomicznej (CMA, CEA, CUA, CCA, CBA) w każdym przypadku leku, którego odpowiednik nie jest refundowany lub kiedy wniosek dotyczy premium price. Jednak w praktyce, oprócz klasycznej analizy ekonomicznej, wielu wnioskodawców składa uzasadnienie ceny (zbiór argumentów przedstawiających szczególną sytuację lub okoliczności, które Minister Zdrowia powinien wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji refundacyjno-cenowych). Uzasadnienie ceny jest zwykle częścią opracowania zawierającego klasyczną analizę ekonomiczną wymaganą ustawowo i pozwala przedstawić dodatkowe argumenty, które powinny być uwzględnione przez Ministra Zdrowia. Kategorie potencjalnych argumentów zostały też przedstawione w wytycznych AOTMiT. W wielu przypadkach argumenty te pozwalają dokonać odstępstwa od podejścia utylitarnego, czyli podjąć pozytywną decyzję refundacyjną pomimo przekroczenia progu opłacalności 3xPKB/osobę/QALY.

Wśród kategorii argumentów które można przedstawić w uzasadnieniu ceny można wymienić:

- + Omówienie siły interwencji i znaczenia klinicznego technologii w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych.
- + Oszacowanie wielkości populacji, która ma być leczona (łącznie populacji leczonych, często w kilku wskazaniach, z której spodziewany jest zwrot z inwestycji [ROI, ang. return on investment]) – nie tylko dla konkretnego wskazania, ale dla wszystkich innych możliwych wskazań, w tym soft label i pozarejestacyjnych, co może być przedstawione dla danego kraju UE lub globalnie.

¹ Była to swoista MCDA (multiple criteria decision analysis) oparta na otwartym zestawie kryteriów, z których nie wszystkie musiały być wypełnione przez wnioskodawcę (im mniej informacji podawałby wnioskodawca, tym większa niepewność dotycząca racjonalnych podstaw ustalenia ceny, a więc tym większa niechęć do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej i wyższa skłonność do pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka).

² Patrz: rozdział o lekach sierocych książki pt. Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka; 2009; Łanda i wsp.

- + Ocena i szczegółowe omówienie przyczyn oraz implikacji niepewności oszacowań przedstawionych w raporcie HTA, w tym możliwości, że koszty będą wyższe, skuteczność niższa, profil bezpieczeństwa gorszy a wpływ na budżet płatnika wyższy niż przedstawiono w analizach.
- + Ocena innowacyjności: terapeutyczna, farmakologiczna lub technologiczna.¹
- + Implikacje proponowanej ceny urzędowej wraz z informacjami na temat cen w innych krajach, a także ew. szczegóły dotyczące umów o podziale ryzyka i implikacje ceny efektywnej.
- + Różnice w analizie kosztów terapii u różnych pacjentów w różnych stadiach choroby.
- + Działalność inwestycyjna, biznesowa i badawczo-rozwojowa producenta w Polsce lub w UE.
- + Koszty badań i rozwoju oraz produkcji w odniesieniu do ROI, jeśli to możliwe.
- + Planowane koszty marketingowe (budżet marketingowy), gdy lek zostanie objęty ubezpieczeniem.
- + Propozycje instrumentów podziału ryzyka (RSS/MAE).
- + Inne.

GLU jest lekiem sierocym i jako technologia stosowana „on top” z BSC, nie posiada odpowiednika. Można wyciągnąć wniosek, że jest to PTEK w omawianym wskazaniu rejestracyjnym, gdyż zastosowanie GLU dotyczy niezaspokojonej do tej pory potrzeby zdrowotnej w sytuacji zagrożenia zdrowia i życia chorych – GLU przywraca skuteczność leczenia podstawowego bardzo szybko usuwając MTX z krwi i tym samym niemal natychmiast redukując jego toksyczność. Liczba osób leczonych HDMTX, u których zdiagnozowano DME lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, pozwala na wyciągnięcie wniosku, że wskazanie refundacyjne należy do chorób ultrarzadkich, spełniając zarówno polskie kryteria (nie więcej niż 750 osób w populacji – zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 17/2007²), jak i brytyjski próg chorobowości dla choroby ultraradkiej (1:50 tys. lub mniej). Obydwe wymienione przesłanki, czyli status leku sierociego i PTEK w przebiegu chorób nowotworowych, skłaniają do oceny leku wyłącznie w podejściu egalitarnym, czyli bez względu na wyniki klasycznej analizy ekonomicznej, a akceptowalność refundacji GLU powinna znacząco przewyższać próg opłacalności w Polsce. Wyniki klasycznej analizy ekonomicznej, w tym wyliczona cena progowa dla leku Voraxaze, powinny być zatem traktowana jako najbardziej konserwatywne podejście do ustalania ceny efektywnej GLU.

¹ Patrz system oceny innowacyjności przyjęty we włoskiej AIFA.

² Zarządzenie Nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2007 r. w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html>

12. Dyskusja

Voraxaze® (glukarpidaza) jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym wskazanym do szybkiego obniżania toksycznych stężeń MTX w osoczu u pacjentów doświadczających DME wywołanego HDMTX. Poprzez hydrolizę MTX do nieaktywnych metabolitów, VRX może zapobiegać zagrażającym życiu toksycznościom i ułatwiać bezpieczniejsze odzyskiwanie w terapii HDMTX.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że Voraxaze jest opłacalną interwencją w zarządzaniu DME wywołanym HDMTX u pacjentów pediatrycznych z ALL, PCNSL i kostniakomięsakiem oraz dorosłych pacjentów z PCNSL i kostniakomięsakiem w polskim systemie opieki zdrowotnej. Dla dorosłych pacjentów z ALL ICUR jest szacowany nieco powyżej progu w ramach obu analizowanych wariantów bez oraz z RSS.



VRX otrzymał status leku sierociego od Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) i został dopuszczony do obrotu w UE od 2022 r. [33]. Wytyczne kliniczne opierające się na konsensusie ekspertów, dotyczące stosowania GLU w klinicznym zarządzaniu DME, zostały opublikowane w 2018 r. [3]. Jednakże, solidne oceny ekonomiczne zdrowia dotyczące GLU pozostają znacznie ograniczone, zarówno w Europie jak i na całym świecie.

Nie zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych żadnych opublikowanych analiz opłacalności GLU. Jedyną dostępną oceną ekonomiczną było badanie symulacyjne przeprowadzone przez Kala i in. (2023), które badało kliniczny i ekonomiczny wpływ terminowego podania GLU (w ciągu 60 godzin od toksyczności HDMTX) u dorosłych pacjentów z DME z perspektywy szpitala w USA [34].

Badanie Kala i in. (2023) wykazało, że podanie GLU w ciągu 60 godzin od toksyczności HDMTX zwiększyło koszt na pacjenta o około 20 024 USD w porównaniu z obecną praktyką, przy czym całkowity koszt GLU na pacjenta wyniósł 188 525 USD, a obecna praktyka 168 501 USD. Badanie wykazało, że GLU spowodowała skrócenie pobytu w szpitalu i na ICU średnio o 16 dni w porównaniu z praktyką bez zastosowania GLU.

Choć wyniki te dostarczają cennych wstępnych informacji na temat potencjalnych oszczędności zasobów i poprawy efektywności klinicznej, nie zostały w nich uwzględnione wskaźniki QALY

ani ICER/ICUR, co ogranicza porównywalność wyników z konwencjonalnymi progami opłacalności stosowanymi w procesach HTA.

W celu przewyższenia tych ograniczeń, potrzebne są dalsze badania obejmujące perspektywy wielokrajowe oraz standardowe wskaźniki ekonomiczne takie jak QALY i ICER. Pozwoli to na sformułowanie bardziej uniwersalnych i istotnych dla polityki zdrowotnej wniosków dotyczących opłacalności kosztowej oraz wpływu budżetowego GLU w rutynowej praktyce onkologicznej.

13. Ograniczenia

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie części pacjentów otrzymujących HDMTX w innych, rzadziej występujących wskazaniach onkologicznych niż ALL, NHL/PCNSL oraz kostniakomięsak. Należy jednak podkreślić, że przyjęte subpopulacje odpowiadają głównym jednostkom chorobowym, w których w praktyce klinicznej koncentruje się stosowanie HDMTX, co znajduje odzwierciedlenie zarówno w danych przedstawionych w raporcie AOTMiT dot. oceny leku Voraxaze (szczegóły przedstawiono w raporcie APD Voraxaze), jak i w charakterystyce populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych dla glukarpidazy. Jednocześnie należy wskazać, że pozostałe wskazania stanowią jedynie marginalny odsetek z perspektywy całej populacji docelowej, a ponadto mają charakter heterogeniczny i rozproszony pomiędzy różne rozpoznania. Z tego względu pominięcie tej grupy należy interpretować jako ograniczenie metodyczne, które nie powinno w istotny sposób wpływać na wnioski wynikające z analizy ekonomicznej.

Jednym z kluczowych ograniczeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest zastosowanie jednakowych krzywych przeżycia do oszacowania długoterminowego przeżycia zarówno dla dzieci, jak i dorosłych. Z uwagi na brak wysokiej jakości danych specyficznych dla populacji pediatrycznej we wszystkich trzech analizowanych nowotworach, zdecydowano się na wykorzystanie jednolitego zestawu krzywych przeżycia dla wszystkich grup wiekowych. Należy jednak podkreślić, że wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) mogą być istotnie lepsze niż u dorosłych. Może to oznaczać, że koszt leczenia dzieci w stanie wolnym od progresji choroby może być wyższy ze względu na dłuższy czas przeżycia i skumulowane koszty leczenia. Jednocześnie dłuższy czas przeżycia może przekładać się na wyższy przyrost QALY, ponieważ dzieci potencjalnie korzystają z dłuższego okresu życia w dobrym stanie zdrowia.

Kolejne ograniczenie modelu dotyczy sposobu uwzględnienia progresji i kosztów końca życia – w modelu przyjęto jednorazowy koszt dla pacjentów umierających z powodu progresji choroby, obejmujący głównie opiekę paliatywną w terminalnym stadium. W rzeczywistości jednak koszty te mogą być znacznie wyższe i obejmować szereg dodatkowych interwencji, takich jak procedury radiologiczne, hospitalizacje czy badania diagnostyczne. Pominięcie tych kosztów może prowadzić do przeszacowania przyrostowego współczynnika ICER, w porównaniu z bardziej szczegółową analizą mikrokosztów.

W zakresie danych dotyczących przeżycia, jedynie badanie Sakura i in. dostarczyło wskaźników przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla pacjentów leczonych pośrednimi dawkami metotreksatu (Id-MTX). Również to badanie miało swoje ograniczenia, gdyż nie obejmowało bezpośredniego porównania z innymi schematami leczenia. W związku z tym konieczne było przyjęcie pewnych założeń dotyczących przeżycia pacjentów, którzy nie kontynuowali leczenia HDMTX, bazując na krzywych przeżycia Id-MTX z tego badania. W praktyce jednak część pacjentów może całkowicie zrezygnować z leczenia, co skutkowałoby gorszymi wynikami zdrowotnymi i niższymi wartościami QALY niż przyjęto w modelu.



W modelu Markowa założono możliwość przejścia pacjentów do dializ ambulatoryjnych, przy założeniu wykonywania hemodializ (i HDF) trzy razy w tygodniu. W rzeczywistości jednak niektórzy pacjenci mogą wymagać częstszych zabiegów, co może zwiększać całkowity koszt leczenia w grupie porównawczej i potencjalnie zmniejszyć przyrostowe koszty alternatywnej strategii terapeutycznej. W ramach szacowania kosztu dializ zarówno szpitalnych, jak i ambulatoryjnych konserwatywnie przyjęto wartościowo ten sam koszt, gdy w praktyce dializy mogą być rozliczane w ramach różnych produktów bądź procedur w ramach grup hospitalizacyjnych.

Część z danych dotyczących skuteczności leczenia GLU, w tym także długości pobytu na izbie przyjęć w przypadku samej terapii standardowej, jak i łączonej z GLU, oraz śmiertelności chorych z DME w zależności od stosowanego leczenia zaczerpnięto z publikacji Demiralp i in. 2019. Publikacja ta nie odnosi się do populacji polskiej. Stanowi to pewne ograniczenie, jednak nie istnieje alternatywne źródło danych z polskiej praktyki klinicznej (zwłaszcza stosowania GLU), które dostarczyłoby danych dotyczących wszystkich tych parametrów. W ramach walidacji zewnętrznej przedstawiono dane, które jedynie w pośrednim stopniu mogą informować o zużyciu zasobów oraz śmiertelności związanych z leczeniem DME, tj. statystyk NFZ dla produktów, które mogą być finansowane u chorych z analizowanej populacji docelowej oraz długości trwania pobytu na oddziale intensywnej opieki wedle Sprawozdania NFZ. Rozpatrywane wartości (zarówno czas pobytu / hospitalizacji oraz śmiertelność) były zbliżone do uwzględnionych w ramach modelowania w ramienia BSC, wspierając użyteczność przyjętego źródła danych.

W analizie istotnym źródłem niepewności pozostaje oszacowanie prawdopodobieństwa wznowienia terapii HDMTX po wystąpieniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Zastosowane wartości bazowały na ograniczonych danych z przeglądu systematycznego. Przykładowo, badanie Steward i in. wykazało, że tylko 25% pacjentów z AKI stopnia 3–4 kontynuowało leczenie HDMTX w pierwotnym schemacie. Z kolei dane z badania Svahn i in. wskazują, że 96% dzieci leczonych karboksypeptydazą G2 mogło wznowić terapię. Należy jednak zaznaczyć, że decyzje o kontynuacji leczenia po AKI są zindywidualizowane i zależą od oceny klinicznej, stanu pacjenta oraz lokalnych protokołów terapeutycznych. W związku z tym przyjęte w modelu prawdopodobieństwa mogą nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistej praktyki klinicznej i należy je interpretować z ostrożnością. Model zakłada optymistyczny scenariusz, zgodny z najlepszymi praktykami klinicznymi, w którym zastosowanie karboksypeptydazy G2 (VRX) umożliwia większości pacjentów kontynuację leczenia zgodnie z pierwotnym protokołem. W rzeczywistości jednak taka sytuacja może nie występować powszechnie.

Dodatkowo, w modelu zastosowano te same narzędzia do estymacji długoterminowego przeżycia przez cały czas jego trwania, co może prowadzić do niedoszacowania korzyści QALY u pacjentów, którzy całkowicie wyzdrowieli z choroby nowotworowej.

Oczywistym jest, że podejście utylitarne do PTEK, czyli pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultraradkim nie jest prawidłowe. Jeśli już klasyczna analiza ekonomiczna jest wykonana to jej wyniki należy traktować jako najgorszy możliwy scenariusz względem zasadności egalitarnego podejścia w takim przypadku.

W niektórych przypadkach mamy do czynienia z EoLT. Akceptowalność efektywności kosztowej skutecznych technologii stosowanych w schyłkowych fazach życia jest wyższa i tak np. w Wielkiej Brytanii znacznie, często kilkakrotnie, podnosi się dla nich próg opłacalności. Niniejsza analiza nie ujmuje tego aspektu, ale na pewno powinien on być brany pod uwagę w wielokryterialnej analizie decyzyjnej (MCDA, ang. Multiple-Criteria Decision Analysis) oraz przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej.

14. Wnioski

Deterministyczna analiza CE wykazała, że VRX jest opłacalną interwencją w DME indukowanym przez HDMTX u dzieci z ALL, PCNSL i kostniakomięsakiem oraz dorosłych z PCNSL i kostniakomięsakiem.



Należy przy tym pamiętać, że dla PTEK, analiza opłacalności nie powinna być najważniejszym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji refundacyjno-cenowych. GLU jest lekiem sierocym stosowanym we wskazaniu ultrazadkiem i pierwszą technologią o udowodnionej efektywności klinicznej stosowaną „on top” z BSC, która jest silną interwencją, działa przyczynowo i szybko, ratującą zdrowie i życie pacjentów z chorobami nowotworowymi. Podejście egalitarne powinno w tym przypadku być brane pod uwagę przed podejściem utylitarnym (value for money), czyli przed wynikami klasycznej analizy ekonomicznej. Należy podkreślić, że nawet w podejściu utylitarnym, uzyskane wyniki klasycznych analiz ekonomicznych znajdują się poniżej ustawowego progu opłacalności w Polsce. Taka sytuacja zdarza się wyjątkowo rzadko i wskazuje na podejście fair pricing w przypadku VRX.

Z uwagi na przedstawione wyżej rozważania zarówno w podejściu utylitarnym (zgodnie z obowiązującym w Polsce ustawowym progiem opłacalności) jak też w podejściu egalitarnym (postulowanym od 20-tu lat, które przedstawiono w DNUR z 2016 r. i obecnie procedowanym SZNUR), wydaje się, że GLU powinna być w Polsce objęta refundacją w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych, nawet bez RSS.

15. Lista kontrolna dokumentu analizy ekonomicznej

Element / definicja	Podstawa	Komentarz
Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 1	Tak, rozdział 6.
Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 2	Tak, rozdział 8., rozdział 9
Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej: + w populacji wskazanej we wniosku + w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	§ 5. ust. 1 pkt 3	Tak, rozdział 15.1.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: + oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii + oszacowania efektów zdrowotnych każdej z technologii	§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5. ust. 2 pkt 1 lit. b	Tak, rozdział 6.2., rozdział 6.3.
Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 2 pkt 2	Tak, rozdział 6.4.
Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	§ 5. ust. 2 pkt 4	Tak, rozdział 7.
Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano następujących oszacowań: + zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku + oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 5	Tak, rozdział 6.
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań wymienionych powyżej oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 6	Tak, rozdział 1., rozdział 2., rozdział 3., rozdział 4., rozdział 5.
Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 2 pkt 7	Tak, zawiera.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: + z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. + bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	§ 5. ust. 5	Tak, rozdział 5., rozdział 6., rozdział 7., rozdział 8., rozdział 9.

Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	§ 5. ust. 7	Tak, rozdział 1.8.
Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	§ 5. ust. 8	Tak, rozdział 15.2.
Analiza wrażliwości zawiera: określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	§ 5. ust. 9 pkt 1	Tak, rozdział 8.
Analiza wrażliwości zawiera: uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	§ 5. ust. 9 pkt 2	Tak, rozdział 8.
Analiza wrażliwości zawiera: oszacowania uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	§ 5. ust. 9 pkt 3	Tak, rozdział 8.
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: + z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych + z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	§ 5. ust. 10	Tak, rozdział 1.6, rozdział 6.
Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	§ 5. ust. 11	Tak, rozdział 1.7.

16. Aneks

16.1. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Na rzecz dyskusji przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących VRX w DME indukowanym przez HDMTX. Strategia wyszukiwania i diagram PRISMA zostały przedstawione dalej w aneksie.

16.1.1. Metodologia

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 3.0 [7] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [35]. Dokumentacja przeglądu została wykonana zgodnie z wytycznymi PRISMA [36].

Cel

Celem przeglądu była identyfikacja i dyskusja z przeprowadzonymi przez inne ośrodki analizami ekonomicznymi dotyczącymi leczenia GLU w DME indukowanym przez HDMTX.

Kryteria włączenia i wyłączenia dla analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały określone na podstawie PICOS.

Tabela 44. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	DME	Pacjenci poza obszarem tematycznym włączenia
Interwencja (I)	Glukarpidaza	Brak rezultatów dotyczących glukarpidazy w analizowanych dowodach naukowych
Komparator (C)	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Wyniki – punkty końcowe (O)	Bez ograniczeń	Badania które nie dotyczą analiz ekonomicznych
Uwarunkowania związane z użytkowaniem wpływające na punkty końcowe (C)	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Rodzaj włączonych badań (S)	Analizy ekonomiczne	Badania nie stanowiące analiz ekonomicznych
Zakres czasowy publikacji	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Język publikacji	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Typ publikacji	Publikacje pełnotekstowe	Abstrakty konferencyjne, postery konferencyjne

Skróty: DME - opóźniona eliminacja metotreksatu (ang. Delayed Methotrexate Elimination)

16.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 09.04.2025 r. w 3 bazach danych tj. PubMed Embase oraz Cochrane Library. Kwerendy zostały opracowywane przy wykorzystaniu terminów kontrolowanych (np. MeSH w PubMed lub Emtree w Embase) oraz odpowiednich słów kluczowych, dostosowanych do specyfiki każdej bazy. Wstępna strategia wyszukiwania została przetestowana i zoptymalizowana pod kątem maksymalnej czułości i specyficzności, a ostateczne kwerendy zostały zatwierdzone przez zespół badawczy. Aby zminimalizować ryzyko nieodnalezienia istotnych wyników badań, została również sprawdzona („ręcznie”) literatura cytowana w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono dnia 16.03.2026 roku.

Poniżej w tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania w poszczególnych bazach:

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	DME [All Fields]	6 569
#2	Methotrexate [All Fields]	66 047
#3	DME AND methotrexate [All Fields]	16
#4	delayed methotrexate elimination [All Fields]	214
#5	delayed methotrexate clearance [All Fields]	210
#6	glucarpidase [All Fields]	826
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1 130
#8	"Costs and Cost Analysis"[MeSH Terms] OR "Cost Allocation"[MeSH Terms] OR "Cost Savings"[MeSH Terms] OR "Cost of Illness"[MeSH Terms] OR "Cost Sharing"[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms] OR "Cost Control"[MeSH Terms]	286 430
#9	#7 AND #8	3
#10	#7 AND #8 from 2025/4/10 - 2026/3/16	1

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	DME	18 863
#2	methotrexate	251 009
#3	#1 AND #2	36
#4	delayed AND methotrexate AND elimination	328
#5	delayed AND methotrexate AND clearance	430
#6	glucarpidase	287
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	827

#8	costs and cost analysis	477 053
#9	cost allocation	477 053
#10	cost savings	84 143
#11	cost of illness	23 158
#12	cost sharing	477 053
#13	cost-benefit analysis	103 881
#14	cost control	84 143
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	600 731
#16	#7 AND #15	18
#17	#7 AND #15 AND [09-04-2025]/sd NOT [17-03-2026]/sd	3

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	DME	2 097
#2	methotrexate	13 959
#3	#1 AND #2	1
#4	delayed methotrexate elimination	8
#5	delayed methotrexate clearance	28
#6	glucarpidase	11
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	40
#8	costs and cost analysis	22 042
#9	cost allocation	8 582
#10	cost savings	4 903
#11	cost of illness	6 628
#12	cost sharing	845
#13	cost-benefit analysis	14 839
#14	cost control	37 864
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	54 906

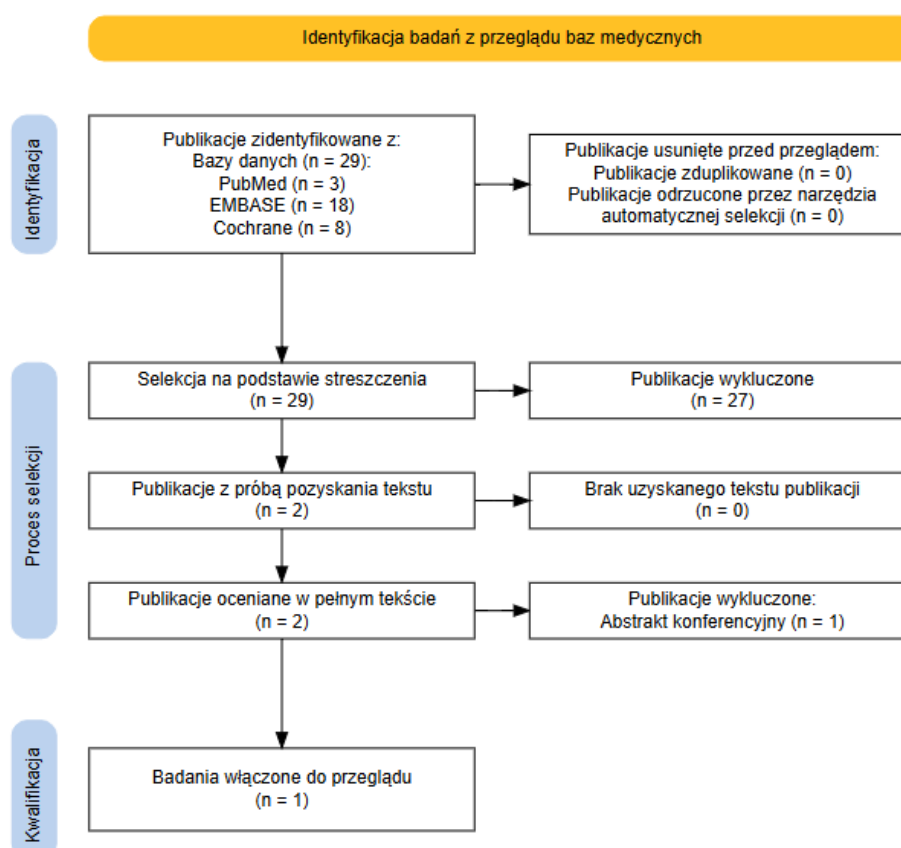
#16	#7 AND #15	8
#17	#7 AND #15 with Cochrane Library publication date Between Apr 2025 and Mar 2026	1

16.1.3. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch analityków (I.B.B i D.D.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych do przeglądu włączono 29 rekordów bibliograficzne publikacji. Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Rayyan [37]. Wyniki zostały zapisane w bazie programu EndNote (Claritive). Materiał dowodowy nie zawierał zreplikowanych rekordów (identyfikacja na podstawie DOI oraz znormalizowanego tytułu publikacji).

Do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację. W wyniku głównego przeglądu do analizy włączono ostatecznie 1 analizę ekonomiczną dotyczącą stosowania GLU w DME.

Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie selekcji abstraktów oraz 100% na etapie włączenia badań na podstawie pełnych tekstów.



Wykres 49. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedną publikację, w której przedstawiono analizę ekonomiczną dla leczenia GLU w DME z powodu dysfunkcji nerek – Kala i in. (2023) [34]. W badaniu tym oceniano wpływ ekonomiczny GLU w populacji amerykańskiej z DME.

Autorzy opracowali drzewo decyzyjne uwzględniające cztery możliwe interwencje: standardową opiekę (SC, ang. standard care) z podaniem GLU w ciągu 60 godzin, SC z podaniem GLU po 60 godzinach, SC z zastosowaniem hemodializy oraz SC z lub bez wysokich dawek leukoworyny (HDLV, ang. high dose leucovorin). Pacjenci poddani tym interwencjom mogli przejść do jednego z trzech stanów: ponowne podanie HDMTX, brak ponownego podania HDMTX lub zgon. Analiza została przeprowadzona z perspektywy amerykańskiego świadczeniodawcy (szpitala) w dwumiesięcznym horyzoncie czasowym. Głównymi wynikami były średnie koszty na pacjenta poddanego hospitalizacji na ICU i poza ICU, standardowa opieka i monitorowanie.

Badanie przeprowadzono z perspektywy amerykańskich szpitali, przy horyzoncie czasowym dwóch miesięcy. Głównym wynikiem były średnie koszty przypadające na pacjenta związane z hospitalizacją na ICU i poza nim, standardową opieką i monitorowaniem.

Analiza kosztów wykazała, że leczenie wszystkich kwalifikujących się pacjentów GLU zwiększało koszty na pacjenta średnio o około 20 024 USD w porównaniu z aktualnie stosowanymi mieszanymi metodami leczenia. Całkowity koszt na pacjenta, obejmujący wszystkie kategorie kosztów, wynosił 188 525 USD dla podania GLU w ciągu 60 godzin, 262 895 USD dla podania po 60 godzinach, 234 487 USD dla hemodializy i 113 203 USD dla opieki wspomagającej z lub bez HDLV [34].

Przeprowadzenie dyskusji w oparciu o odnalezioną pracę Kala i in. (2023) jest trudne, ponieważ nie jest to analiza ekonomiczna lecz analiza symulacji kosztów przeprowadzona z perspektywy szpitali, odbiegająca od analiz ekonomicznych zgodnych z wytycznymi HTA AOTMiT w Polsce.

16.2. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz użyteczności stanów zdrowia

Na rzecz modelu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Strategia wyszukiwania i diagram PRISMA zostały przedstawione dalej w aneksie.

16.2.1. Metodologia

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 3.0 [7] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [35]. Dokumentacja przeglądu została wykonana zgodnie z wytycznymi PRISMA [36].

Cel

Celem przeglądu systematycznego literatury w zakresie użyteczności stanu zdrowia było uzyskanie danych wejściowych dotyczących miar użyteczności na rzecz modelu. Przeszukiwanie przeprowadzono oddzielnie dla różnych części modelu, ponieważ obejmują one różne typy nowotworów.

Kryteria włączenia i wyłączenia dla analiz użyteczności

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały określone na podstawie PICOS.

Tabela 48. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz użyteczności do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	+ Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) + Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) + Kostniakomięsak	Pacjenci poza obszarem tematycznym włączenia
Interwencja (I)	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Komparator (C)	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Wyniki – punkty końcowe (O)	Wartości użyteczności związane z ALL, PCNSL, kostniakomięsakiem	Badania, w których nie raportowano wartości użyteczności związanych z ALL, PCNSL, kostniakomięsakiem
Uwarunkowania związane z użytkowaniem wpływające na punkty końcowe (C)	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Rodzaj włączonych badań (S)	Badania, w których raportowano wartości użyteczności związane z ALL, PCNSL, kostniakomięsakiem	Badania, nie stanowiące analiz użyteczności zdrowia
Zakres czasowy publikacji	5 lat (20.01.2020-20.01.2025) + aktualizacja przeglądu (20.01.2025-16.03.2026)	Opublikowane przed 20.01.2020
Język publikacji	Język angielski	Inny niż angielski
Typ publikacji	Publikacje pełnotekstowe	Abstrakty konferencyjne, postery konferencyjne

16.2.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazie PubMed, niezależnie dla różnych części modelu, ponieważ obejmują różne jednostki chorobowe. Kwerendy zostały opracowywane przy wykorzystaniu odpowiednich słów kluczowych, dostosowanych do specyfiki bazy PubMed. Poszukiwania zostały ograniczone do badań z ostatnich 5 lat, jako publikacja pełno tekstowa dostępna online, napisana w języku angielskim i przeprowadzona na ludziach (Filtry: Full text, English, Humans, from 2020/1/20 - 2025/1/20). Wstępna strategia wyszukiwania została przetestowana i zoptymalizowana pod kątem maksymalnej czułości i specyficzności, a ostateczne kwerendy zostały zatwierdzone przez zespół badawczy. Aby zminimalizować ryzyko nieodnalezienia istotnych wyników badań, została również sprawdzona („ręcznie”) literatura cytowana w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dnia 16.03.2026 r.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla dializ ambulatoryjnych z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	"Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL" [All Fields] Filters*	176 437
#2	"ambulatory dialysis" [All Fields] Filters*	6
#3	"outpatient dialysis" [All Fields] Filters*	89

#4	#2 OR #3 Filters*	94
#5	#1 AND #4 Filters*	9
#6	#1 AND #4 2025/01/20 - 2026/03/16	3

* Filters: Full text, English, Humans, from 2020/1/20 - 2025/1/20

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla ALL z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	"Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL" [All Fields] Filters*	176 219
#2	"Acute lymphoblastic leukemia" [All Fields] Filters*	5 825
#3	#1 AND #2 Filters*	207
#4	#1 AND #2 (2025/1/20:2026/3/16[pdat])	83

* Filters: Full text, English, Humans, from 2020/1/20 - 2025/1/20

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed)) miar użyteczności dla PCNSL z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	"Cost-effectiveness" OR "Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL" Filters*	189 270
#2	"Primary central nervous system lymphoma" [All Fields] Filters*	586
#3	"Primary CNS lymphoma" [All Fields] Filters*	216
#4	#2 OR #3 Filters*	707
#5	#1 AND #4 Filters*	36
#6	#1 AND #4 (2025/1/20:2026/3/16[pdat])	9

* Filters: Full text, English, Humans, from 2020/1/20 - 2025/1/20

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla kostniakomięsaka z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.

	Kwerenda	Wynik
#1	"Cost-effectiveness" OR "Utility" OR "Health utility" OR "Health-related quality of life" OR "Quality of life" OR "QoL" Filters*	189 277

#2	"Osteosarcoma" [All Fields] Filters*	4 988
#3	#1 AND #2 Filters*	169
#4	#1 AND #2 (2025/01/20 - 2026/03/16)	59

* Filters: Full text, English, Humans, from 2020/1/20 - 2025/1/20

16.2.3. Wyniki wyszukiwania analiz użyteczności

Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono dnia 20.01.2025 r. Poszukiwania zostały ograniczone do badań z ostatnich 5 lat jako publikacja pełno tekstowa dostępna online, napisane w języku angielskim i przeprowadzone na ludziach. Następnie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dnia 16.03.2026 r.

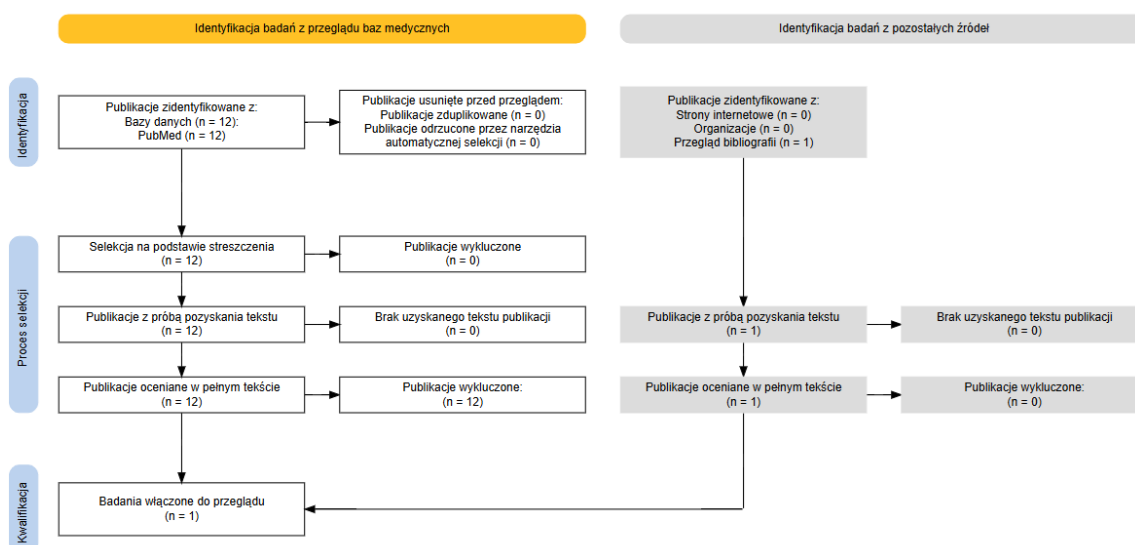
Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch analityków (I.B.B i D.R). Współczynnik zgodności między analitykami wyniósł 100% na etapie włączenia badań na podstawie pełnych tekstów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych do przeglądu włączono ostatecznie następującą liczbę rekordów bibliograficznych publikacji:

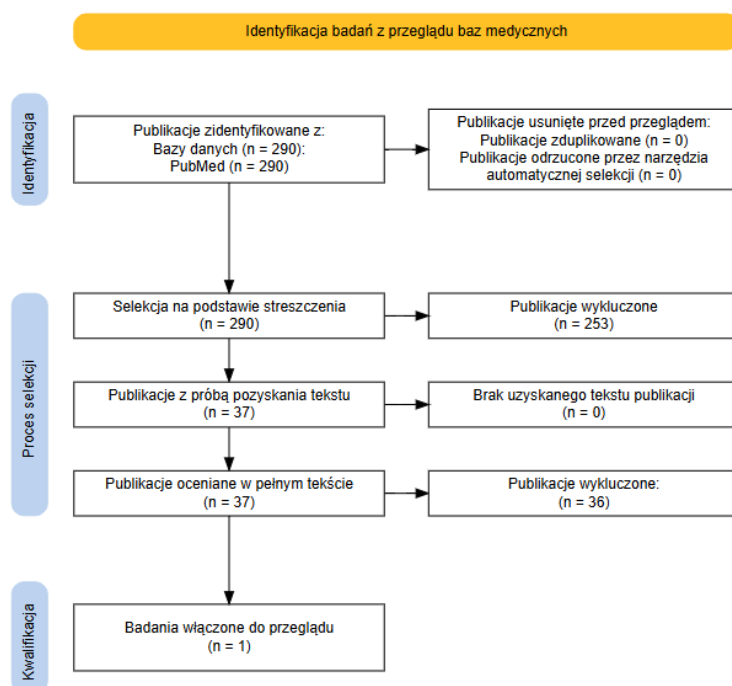
- dla dializ ambulatoryjnych – 1 (publikacja Nisula i in. 2013),
- dla ALL – 1 (publikacja Lepretre i in. 2021),
- dla PCNSL – 1 (publikacja Beca i in. 2020),
- dla kostniakomięsaka – 2 (publikacje Naik i in. 2017, Davidson i in. 2016).

Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania RAYYAN [37]. Wyniki zostały zapisane w bazie programu EndNote (Claritive). Nie zidentyfikowano zduplikowanych rekordów (identyfikacja na podstawie DOI oraz znormalizowanego tytułu publikacji)

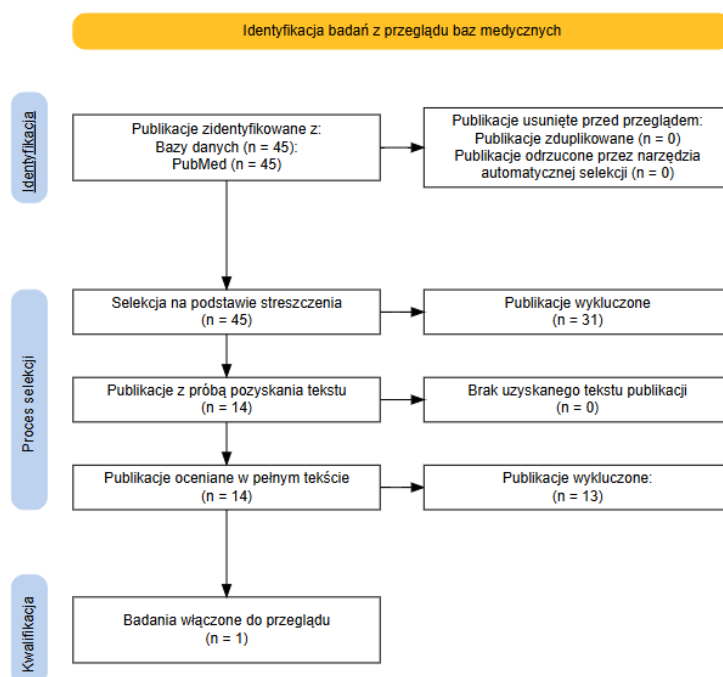
Dokumentacja przeglądu zgodnie z wytycznymi PRISMA dla poszczególnych jednostek chorobowych:



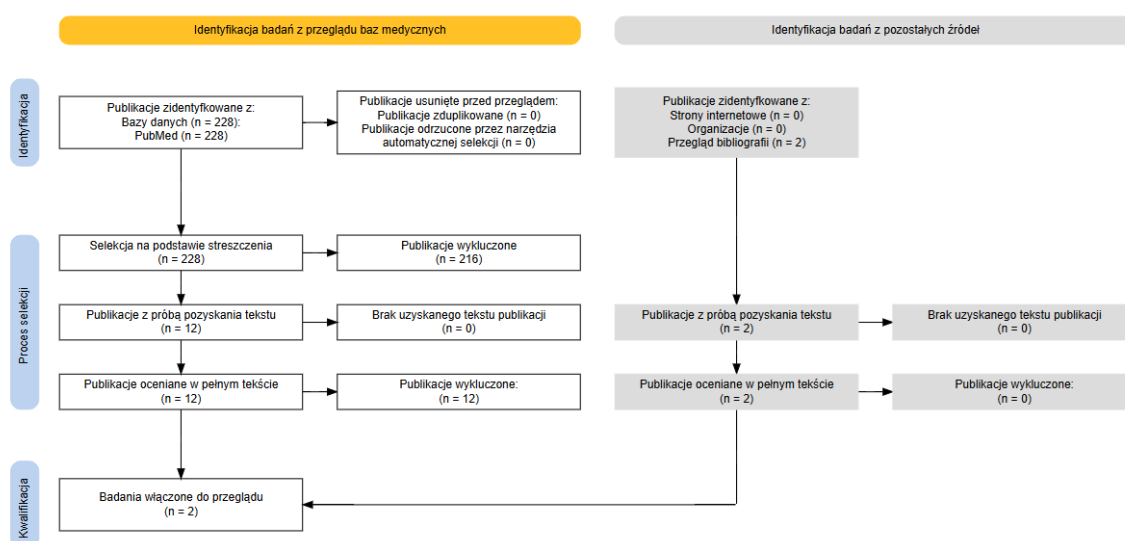
Wykres 50. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla dializ ambulatoryjnych



Wykres 51. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla ALL

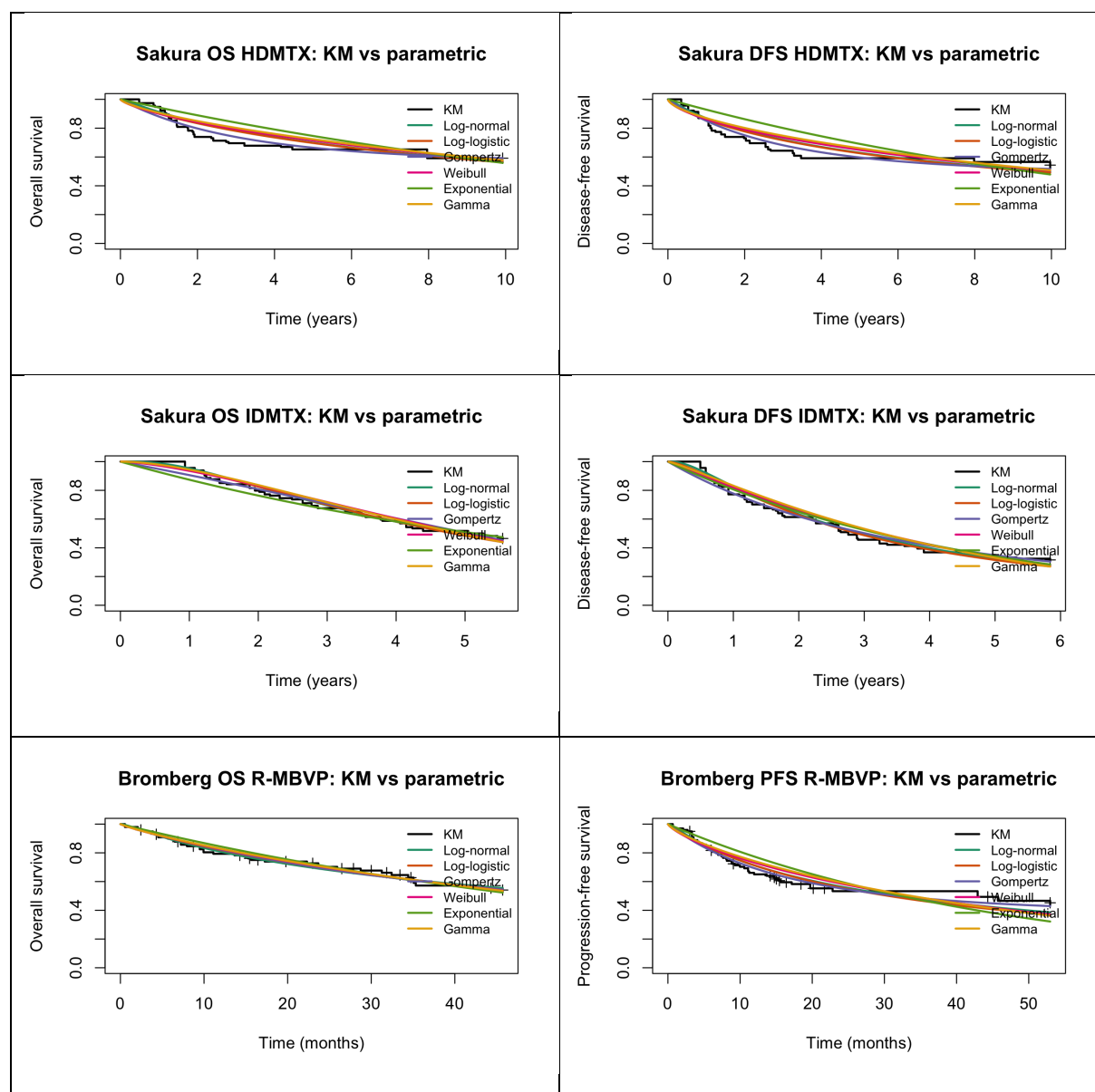


Wykres 52. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla PCNSL

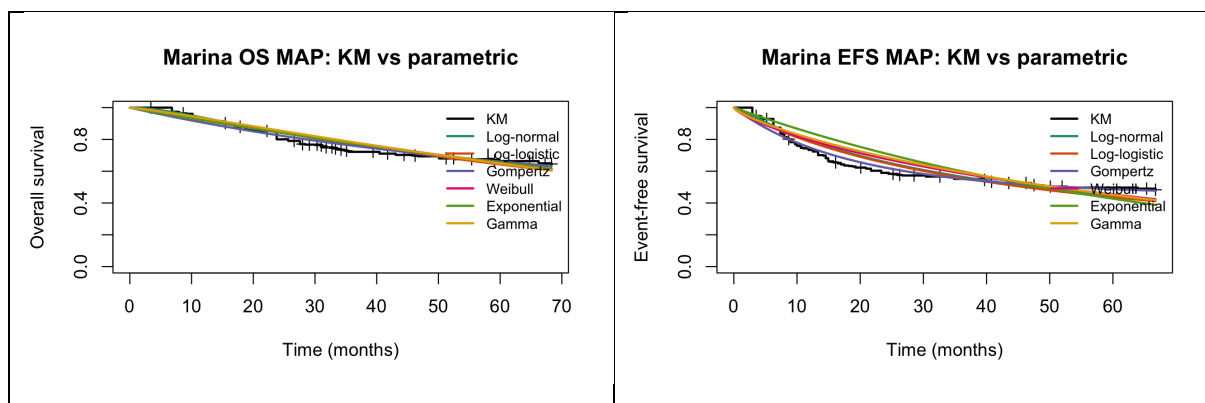


Wykres 53. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla kostniakomięsaka

16.3. Wykresy dopasowania wizualnego krzywych parametrycznych do danych K-M oraz wskaźniki statystyczne dopasowania (AIC, BIC)



w zmniejszaniu toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu



Wykres 54. Dopasowane krzywe parametryczne do danych K-M na podstawie publikacji

Tabela 53. Współczynniki dopasowania AIC i BIC dla rozpatrywanych krzywych

Badanie	Choroba	Krzywa	Ramię	Model	AIC	BIC
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Gompertz	344,26	349,75
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Log-normal	348,25	353,74
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Log-logistic	353,85	359,34
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Weibull	358,12	363,61
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Gamma	359,80	365,29
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Exponential	362,67	365,41
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Gompertz	375,44	380,93
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Log-normal	376,50	381,99
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Log-logistic	382,24	387,73
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Weibull	387,37	392,86
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Gamma	389,88	395,37
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Exponential	398,51	401,26
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Log-normal	359,30	364,78
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Log-logistic	363,46	368,94
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Gamma	364,92	370,39
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Weibull	367,00	372,47
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Gompertz	372,89	378,36
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Exponential	374,47	377,20
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Log-normal	389,68	395,15
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Log-logistic	394,78	400,25
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Exponential	402,60	405,33
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Gompertz	402,89	408,36
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Gamma	403,35	408,82
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Weibull	404,30	409,77
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Exponential	401,59	404,19
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Log-normal	402,06	407,25
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Log-logistic	402,50	407,69
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Gompertz	402,65	407,84
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Weibull	402,80	407,99
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Gamma	402,92	408,11
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Log-normal	447,43	452,62
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Gompertz	447,86	453,05
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Log-logistic	450,31	455,50
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Weibull	454,92	460,11
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Gamma	456,31	461,50
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Exponential	457,38	459,98
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Log-normal	1178,05	1185,52
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Log-logistic	1187,84	1195,32
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Gompertz	1192,48	1199,96
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Exponential	1192,67	1196,40
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Gamma	1192,84	1200,31
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Weibull	1193,83	1201,30
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Gompertz	1561,97	1569,44
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Log-normal	1565,12	1572,60
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Log-logistic	1580,35	1587,82
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Weibull	1598,54	1606,01
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Gamma	1603,68	1611,15

Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Exponential	1610,39	1614,12
-------------	--------------	-----	-----	-------------	---------	---------

Tabela 54. Krzywe z najlepiej dopasowanymi współczynnikami AIC/BIC

Badanie	Choroba	Krzywa	Ramię	Model	AIC	BIC
Sakura 2018	ALL	OS	HDMTX	Gompertz	344,26	349,75
Sakura 2018	ALL	DFS	HDMTX	Gompertz	375,44	380,93
Sakura 2018	ALL	OS	IDMTX	Log-normal	359,30	364,78
Sakura 2018	ALL	DFS	IDMTX	Log-normal	389,68	395,15
Bromberg 2019	PCNSL	OS	R-MBVP	Exponential	401,59	404,19
Bromberg 2019	PCNSL	PFS	R-MBVP	Log-normal	447,43	452,62
Marina 2016	Osteosarcoma	OS	MAP	Log-normal	1178,05	1185,52
Marina 2016	Osteosarcoma	EFS	MAP	Gompertz	1561,97	1569,44

16.4. Strategia wyszukiwania dotyczącego długoterminowych efektów leczenia

Tabela 55. Krzywe z najlepiej dopasowanymi współczynnikami AIC/BIC

Choroba	Baza	Kwerendy	Dodatkowe filtry	Liczba trafień
Primary central nervous system lymphoma (PCNSL)	PubMed	("primary central nervous system lymphoma"[Title/Abstract] OR "primary CNS lymphoma"[Title/Abstract] OR "central nervous system lymphoma"[Title/Abstract]) AND (methotrexate[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract] OR chemoimmunotherapy[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract]) AND (trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract])	2015-2025	702
Osteosarcoma	PubMed	("Osteosarcoma"[MeSH Terms] OR osteosarcoma[Title/Abstract] OR "osteogenic sarcoma"[Title/Abstract]) AND (methotrexate[Title/Abstract] OR "high-dose methotrexate"[Title/Abstract] OR "high dose methotrexate"[Title/Abstract] OR HDMTX[Title/Abstract] OR "HD MTX"[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract] OR regimen[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR protocol[Title/Abstract])	2015-2025	9,339
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	PubMed	("acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "acute lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR ALL[Title/Abstract]) AND (treatment OR chemotherapy OR protocol OR regimen OR therapy OR methotrexate OR "high-dose methotrexate" OR "high dose methotrexate" OR HDMTX OR "HD MTX") AND (trial OR randomized OR randomised OR study OR cohort OR survival OR outcome)	2015-2025, English, Humans	8,140

*Przegląd abstraktów przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia sztucznej inteligencji – Grok AI

16.5. Spis tabel

Tabela 1. Inkrementalne wyniki dotyczące kosztów użyteczności oraz ceny progowe – analiza podstawowa dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika i perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS	9
Tabela 2. Inkrementalne wyniki dotyczące kosztów użyteczności oraz ceny progowe – analiza podstawowa dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika i perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS	9
Tabela 3. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii Voraxaze.....	10
Tabela 4. Schemat dawkowania leukoworyny	14
Tabela 5. Ceny i koszt Voraxaze (PLN), w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	15
Tabela 6. Ceny i koszty Voraxaze (PLN), w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej w wariancie RSS	16
Tabela 7. Koszt leukoworyny i citrolytu (PLN).....	17
Tabela 8. Koszty dializ (PLN)	18
Tabela 9. ICU - Parametry rozkładu długości pobytu w dniach	20
Tabela 10. Macierz przejścia przeliczona na cykl dobowy metodą dekompozycji własnej	24
Tabela 11. Procentowy rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowotnym w okresie 90 dni	25
Tabela 12. Wybrane badania do ekstrapolacji.....	29
Tabela 13. Kształt i parametry skali funkcji przeżycia Weibulla (z badań)	32
Tabela 14. Kształt i parametry skali funkcji przeżycia Weibulla (estymowane)	32
Tabela 15. Wpływ dużej i średniej dawki MTX na parametry kształtu i skali funkcji przeżycia Weibulla	36
Tabela 16. Użyteczności przyjęte w modelu	40
Tabela 17. Wycena kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	45
Tabela 18. Koszty stanów zdrowia (PLN)	46
Tabela 19. Podsumowanie parametrów wejściowych.....	49
Tabela 20. Podział kosztów – scenariusz podstawowy (PLN) bez RSS	52
Tabela 21. Podział kosztów – scenariusz podstawowy (PLN) z RSS	53
Tabela 22. Efekty zdrowotne – scenariusz podstawowy.....	54
Tabela 23. Całkowite wyniki analizy koszt-użyteczność – analiza podstawowa (deterministyczna) według scenariusza (ramienia), rodzaju nowotworu i kategorii wiekowej, dla obu wariantów – bez RSS oraz z RSS	55

Tabela 24. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów użyteczności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.....	56
Tabela 25. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów użyteczności – analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.....	56
Tabela 26. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów efektywności– analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa płatnika, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 27. Inkrementalne wyniki dotyczące analizy kosztów efektywności– analiza podstawowa (deterministyczna) dla każdego typu nowotworu i kategorii wiekowej – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 28. Wyniki analizy progowej w wariancie bez RSS	59
Tabela 29. Wyniki analizy progowej w wariancie z RSS	59
Tabela 30. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z ALL.....	60
Tabela 31. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z ALL	61
Tabela 32. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z ALL [PLN].....	61
Tabela 33. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z ALL [PLN]	63
Tabela 34. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z kostniakomięsakiem.....	66
Tabela 35. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z kostniakomięsakiem.....	66
Tabela 36. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z kostniakomięsakiem [PLN].....	67
Tabela 37. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z kostniakomięsakiem [PLN].....	68
Tabela 38. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dzieci z PCNSL	70
Tabela 39. Górna i dolna granica parametrów w OWSA – populacja dorosłych z PCNSL.....	71
Tabela 40. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dzieci z PCNSL [PLN]	72
Tabela 41. Wyniki OWSA – ICUR w populacji dorosłych z PCNSL [PLN]	73
Tabela 42. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 244 821 PLN/QALY	86
Tabela 43. Test walidacji wewnętrznej: oczekiwane wyniki inkrementalne.....	88
Tabela 44. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.....	100
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.	101
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.....	101
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 09.04.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.....	102

Tabela 48. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz użyteczności do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.....	105
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla dializ ambulatoryjnych z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.	105
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla ALL z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.	106
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed)) miar użyteczności dla PCNSL z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.	106
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) miar użyteczności dla kostniakomięśaka z dnia 20.01.2025 r. wraz z aktualizacją z dnia 16.03.2026 r.	106
Tabela 53. Współczynniki dopasowania AIC i BIC dla rozpatrywanych krzywych.....	112
Tabela 54. Krzywe z najlepiej dopasowanymi współczynnikami AIC/BIC.....	113
Tabela 55. Krzywe z najlepiej dopasowanymi współczynnikami AIC/BIC.....	114
Tabela 56. Badania z danymi OS.....	125
Tabela 57. Metodyka i wyniki badań	128

16.6. Spis ilustracji

Rysunek 1. Codzienna dializa - Model Markowa	25
Wykres 1. Dni na ICU i dializa w przypadku BSC.....	22
Wykres 2. Dni na ICU i dializa w przypadku VRX	22
Wykres 3. Pobyt w szpitalu w przypadku BSC	23
Wykres 4. Pobyt w szpitalu w przypadku VRX.....	23
Wykres 5. Ekstrapolowany OS dla ALL — Sakura i wsp. 2018	33
Wykres 6. Ekstrapolowany OS dla kostniakomięśaka - Marina i in. 2016.....	33
Wykres 7. Ekstrapolowany OS dla PCNSL - Bromberg i in. 2019	34
Wykres 8. Ekstrapolowany PFS dla ALL - Sakura i in. 2018	34
Wykres 9. Ekstrapolowany PFS dla kostniakomięśaka - Marina i in. 2016	35
Wykres 10. Ekstrapolowany PFS dla PCNSL - Bromberg i in. 2019	35
Wykres 11. Ekstrapolowany OS dla ALL - Sakura i in. 2018	37
Wykres 12. Ekstrapolowany OS dla ALL - Sakura i in. 2018	37
	63
	63
	65
	117

.....	65
.....	68
.....	68
.....	70
.....	70
.....	73
.....	73
.....	75
.....	75
.....	76
.....	77
.....	77
.....	77
.....	78
.....	78
.....	79
.....	79
.....	80
.....	80
.....	81
.....	81
.....	81
.....	82
.....	82
.....	82
.....	83
.....	83
.....	84
.....	84
.....	85
.....	85
.....	86

	86
Wykres 49. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	103
Wykres 50. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla dializ ambulatoryjnych.....	107
Wykres 51. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla ALL	108
Wykres 52. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla PCNSL	109
Wykres 53. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz użyteczności dla kostniakomięsaka	109
Wykres 54. Dopasowane krzywe parametryczne do danych K-M na podstawie publikacji	111

16.7. Bibliografia

1. AOTMiT. Komunikat prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. 2025. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/>
2. Voraxase Official Site. SmPC voraxase [Internet]. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>
3. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. The Oncologist [Internet]. 2017 Oct 27;23(1):52–61. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243>
4. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. The Lancet Haematology [Internet]. 2016 May;3(5):e217–27. Dostęp: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00036-3)
5. eviQ. Management of high-dose methotrexate toxicity ID: 3535 v.2. Accessed: February 2025. [Internet]. Dostęp: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicitymanagement/prophylaxis-and-treatment/3535-management-of-high-dose-methotrexatetoxicity#literature-search>
6. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. The Oncologist [Internet]. 2016 Aug 5;21(12):1471–82. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
7. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. Health technology assessment) wersja 3.0. Warszawa; 2016.
8. Demiralp B, Koenig L, Kala J, Feng C, Hamlett EG, Steele-Adjognon M, et al. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study. ClinicoEconomics and Outcomes Research [Internet]. 2019 Feb;Volume 11:129–44. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S188786>
9. Desai AA, Baras J, Berk BB, Nakajima A, Garber AM, Owens D, et al. Management of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. Archives of Internal Medicine [Internet]. 2008 Sep 8;168(16):1761. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.16.1761>
10. Chhatwal J, Jayasuriya S, Elbasha EH. Changing Cycle Lengths in State-Transition Models. Medical Decision Making [Internet]. 2016 Jul 10;36(8):952–64. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X16656165>

11. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Åsberg A, Kanerva J, Jónsson Ó, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2016 Dec 14;64(7):e26395. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26395>
12. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials Extrapolation with Patient-Level Data. *Medical Decision Making* [Internet]. 2013 Jan 22;33(6):743–54. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X1247239867>
13. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych od dnia 1 stycznia 2026 r. [Internet]. 2026.
14. Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia* [Internet]. 2017 Sep 15;32(3):626–32. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.283>
15. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2016 Oct;17(10):1396–408. Dostęp: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30214-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30214-5)
16. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2019 Feb;20(2):216–28. Dostęp: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30747-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30747-2)
17. Steward JS, Bullard HM, O'Rourke TJ, Campbell AD, Brinker BT, Yost KJ, et al. Effect of single agent high-dose methotrexate-related acute kidney injury on length of hospitalization and relative dose intensity in adult patients with central nervous system lymphoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* [Internet]. 2016 Aug 19;23(7):496–501. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155216665244>
18. Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia* [Internet]. 2018 Mar;32(3):626–32. Dostęp: <https://www.nature.com/articles/leu2017283>
19. [REDACTED]
20. Nisula S, Vaara ST, Kaukonen KM, Reinikainen M, Koivisto SP, Inkinen O, et al. Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Critical Care* [Internet]. 2013 Oct 22;17(5). Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1186/cc13076>
21. Lepretre S, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Giannopoulou C, Makhoulfi K, et al. Quality of life in adults with acute lymphoblastic leukemia in France: results from a French cross-sectional study.

Leukemia & Lymphoma [Internet]. 2021 Jun 24;62(12):2957–67. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.194192468>

22. Beca JM, Raza K, Mow E, Keech J, Kouroukis CT. Cost-effectiveness analysis of rituximab with methotrexate, cytarabine and thiotepea for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. Leukemia & Lymphoma [Internet]. 2020 Jan 13;61(5):1097–107. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1711902>

23. Hollander D den, Van der Graaf WTA, Fiore M, Kasper B, Singer S, Desai IME, et al. Unravelling the heterogeneity of soft tissue and bone sarcoma patients' health-related quality of life: a systematic literature review with focus on tumour location. ESMO Open [Internet]. 2020;5(5):e000914. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000914>

24. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, et al. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. The Patient - Patient-Centered Outcomes Research [Internet]. 2016 Aug 27;10(1):105–15. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1007/s40271-016-0190-z>

25. Davidson D, Barr RD, Riad S, Griffin AM, Chung PW, Catton CN, et al. Health-related quality of life following treatment for extremity soft tissue sarcoma. Journal of Surgical Oncology [Internet]. 2016 Sep 16;114(7):821–7. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24424>

26. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych od dnia 1 stycznia 2026 r. [Internet]. 2026.

27. Chen AR, Wang YM, Lin M, Kuo DJ. High-Dose Methotrexate in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Predictors of Delayed Clearance and the Effect of Increased Hydration Rate on Methotrexate Clearance. Cureus. 2020 Jun 17;12(6):e8674.

28. Goněc R, Macků I, Iveta S, Kozáková Š. Body surface area and body weight of Czech adult cancer population. Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti. 2015 Dec;64(6):264–8.

29. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2016 Sep;27:v69–82. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw025>

30. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. The Lancet Haematology [Internet]. 2017 Nov;4(11):e510–23. Dostęp: [http://dx.doi.org/10.1016/S2330-2626\(17\)30174-669](http://dx.doi.org/10.1016/S2330-2626(17)30174-669)

31. Ciałkowska-Rysz AD, Pokropska W, Łuczak J, Kaptacz A, Stachowiak A, Hurich K, et al. How much does care in palliative care wards cost in Poland? Archives of Medical Science [Internet]. 2016;2:457–68. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.59272>

32. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życiaskorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności.

33. European Medicines Agency. Voraxaze (glucarpidase) [Internet]. 2025. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-02-128>

34. Kala J, Nelson R, Drudge C, Zhou A, Ward S, Bourque M. Glucarpidase for Treating Adults with Delayed Methotrexate Elimination Due to Impaired Renal Function: An Economic Simulation Analysis. ClinicoEconomics and Outcomes Research [Internet]. 2023 Mar;Volume 15:165–79. Dostęp: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S397154>

35. Higgins J. Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5 2024. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>

36. Page M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Bmj 2021. 372: p. n71.

37. Ouzzani M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev 2016. 5(1): p. 210.

38. Dębska-Ślizień B., i in. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2024. Polish Nephrology and Dialysis. 2024 <https://nefroldialpol.pl/aktualny-stan-leczenia-nerkozastepczego-w-polsce-2024/>

39. Statystyki NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>, data dostępu (18.03.2026)

40. Dane GUS, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii zdrowie. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-lutym-2026-r-,2,172.html>

41. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>

42. Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2024, Uchwała Rady NFZ, Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html>

43. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2026/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142026dsoz,7916.html>. 2026.

44. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 23/2026/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr232026dsoz,7925.html>. 2026.

45. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 16/2026/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162026dgl,7918.html>. 2026.

46. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 17/2026/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. 2026.

47. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1032025dsoz,7904.html>. 2025.

16.8. Dane z materiałów źródłowych

Tabela 56. Badania z danymi OS

Autor (rok) czasopismo	Populacja	Schematy leczenia
Kostniakomięsak		
Gaspar i in. (2018) Eur J Rak	Kostniakomięsak pacjenci w wieku ≤ 25 lat	Chemioterapię przedoperacyjną M-EI podawano przez okres 13 tygodni w tym 7 kursów HDMTX (12 g/m^2) i 2 kursy etopozyny-ifosfamid (E Z 75 mg/m^2 przez 4 dni I Z 3 g/m^2 przez 4 dni). Pacjenci przeszli następnie pierwotną operację guza po której nastąpiła 6-miesięczna chemioterapia pooperacyjna przypisana zgodnie z czynnikami ryzyka. Pacjenci z GHR do chemioterapii neoadjuwantowej ($<10\%$ komórek żywotnych) i bez przerzutów odległych sklasyfikowanych jako standardowe ryzyko otrzymali 12 kursów M 3 kursy EI (bez E dla ostatniego kursu). Pacjenci z PHR początkowymi przerzutami odległymi wstępną operacją i/lub nieoperacyjnym guzem pierwotnym sklasyfikowanym jako guzy wysokiego ryzyka otrzymali 5 cykli M i AP (A Z 37.5 mg/m^2 przez 2 dni P Z 120 mg/m^2 przez 1 dzień) (schemat M-AP).
Liu Y Xu Y Lin N Jiang S Wang Y Ye Z. (2015) Biochemia komórkowa	Nowo zdiagnozowani pacjenci z kostniakomięsakiem w stadium I i II	Schemat A (HDMTX/HDMTX/DDP/ADM) HD-MX: 12 g/m^2 (dzieci) 8 g/m^2 (dorosły) w 1. i 8. dniu; CDDP: $90\text{--}120 \text{ mg/m}^2$ w 15. dniu; ADM: 60 mg/m^2 w 17. dniu. Cykl powtarzano co 31 dni. Schemat B (schemat HDMTX/IFO/DDP/ADM) HDMTX: 12 g/m^2 (dzieci) 8 g/m^2 (dorośli) w dniu 1; IFO: $1.8\text{--}2.0 \text{ g/m}^2$ w 8–12 dniu; Mesna: 360 mg/m^2 wstrzykiwane jednocześnie z IFO w 5. 8. 11. 14. i 17. godzinie; CDDP: $90\text{--}120 \text{ mg/m}^2$ w 15. dniu; ADM: 60 mg/m^2 w 17. dniu. Cykl powtarzano co 35 dni
Wippel i in. (2019) Medycyna nowotworowa	Pacjenci leczeni metotreksatem w dawce 12 g/m^2 (maksymalnie 20 g) w okresie badania. Kwalifikujący się uczestnicy muszą przyjąć wszystkie dawki HDMTX w okresie badania i być leczeni w celu rozpoznania kostniakomięsaka.	HDMTX podawano w warunkach szpitalnych w postaci 4-godzinnej infuzji a następnie LV 15 mg/m^2 /dawkę rozpoczynając o 24 godzinie i kontynuując co 6 godzin aż do udokumentowanego usunięcia metotreksatu z surowicy zdefiniowanego jako stężenie $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$ w teście immunologicznym. Nawodnienie dożylne podawano standardowo w dawce co najmniej 200 ml/h ($125 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ w przypadku dzieci) z płynami alkalicznymi w celu ułatwienia wydalania MTX z moczem.
Ya i in. (2018) Dziennik onkologii kości	Wyniki metaanalizy zostały następnie przeanalizowane w tabeli (Schwartz Biellack Marina)	
Schwartz i in. (2016) Rak krwi u dzieci	Dzieci i młodzież z kostniakomięsakiem bez przerzutów	MAP (MTX dokсорubicyna cisplatyna) lub MAPI (MAP/ifosfamid). Deksrazoksan podawano ze wszystkimi dawkami dokсорubicyny. Stosowana chemioterapia obejmuje ifosfamid (i): $1.8 \text{ g/m}^2/\text{d} \times 5$ dni z MESNA (360 mg/m^2 /dawkę 5 razy dziennie przez 5 dni wysokie dawki ifosfamid (I): $2.8 \text{ g/m}^2/\text{d} \times 5 = 14 \text{ g/m}^2$ z MESNA (560 mg/m^2 /dawkę) 5 dziennie przez 5 dni cisplatyna (P): $60 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ dni MTX: 12 g/m^2 z LV 15 mg co 6 godzin dokсорubicyna (a): $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ dni z deksrazoksanem 375 mg/m^2 przed każdą dawką i etopozyd (e) w dawce $100 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 5$ dni.
Biellack i in. (2015) Dziennik onkologii klinicznej	pacjenci w wieku ≤ 40 lat z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości	Indukcja MAP (tygodnie od 1 do 10) obejmowała dwa 5-tygodniowe cykle dokсорubicyny w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała cisplatyny w dawce 120 mg/m^2 i metotreksatu w dawce 12 g/m^2 po których następowała operacja pierwotnego zabiegu chirurgicznego w 11. tygodniu. Dokсорubicynę i cisplatynę podawano w 1. i 6. tygodniu a metotreksat w 4. 5. 9. i 10. tygodniu. Dopuszczano do dwóch dodatkowych dawek metotreksatu przed operacją, jeśli trzeba było opóźnić operację. Protokół (Suplement do Danych) zawierał szczegółowe wytyczne dotyczące obowiązkowych badań i wymagań dla każdego cyklu leczenia podtrzymującego i dostosowania dawki. Jeśli występowały pierwotne przerzuty miały zostać usunięte chirurgicznie w 11 do

Autor (rok) czasopismo	Populacja	Schematy leczenia
		20 tygodniu. Po ocenie histologicznej wyciętego guza pacjenci, którzy wyrazili zgodę zostali losowo przydzieleni w stosunku jeden do jednego do czterech pooperacyjnych cykli MAP (tygodnie od 12 do 29; cisplatyna pominięta w ostatnich dwóch cyklach) lub do tego samego schematu, po którym nastąpiła podtrzymująca pegylowany IFN- α -2b.
Marina i in. (2016) Lancet Oncol.	Nowo zdiagnozowany resekcyjny kostniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości w wieku 40 lat lub młodszy	Grupa MAP (310 pacjentów): cisplatyna 120 mg/m ² , doksorubicyna 37,5 mg/m ² na dobę w 1. i 2. dniu (w 1. i 6. tygodniu), a następnie 3 tygodnie później podawano metotreksat w dużej dawce 12 g/m ² w ciągu 4 godzin. Grupa MAPIE (308 pacjentów): MAP + wysoka dawka ifosfamid (14 g/m ²) w dawce 2,8 g/m ² na dobę z równoważną dawką mesny jako ochroną urologiczną, a następnie etopozyd 100 mg/m ² na dobę przez 1 godzinę w dniach 1–5.
Blay i in. (2024) Eur J Rak	Pacjenci w wieku ≥ 16 lat pacjenci z mięsakiem kostnym o wysokim stopniu złośliwości	Pacjenci poniżej 25 roku życia: otrzymywali schemat obejmujący HDMTX 8 g/m ² w dniach 1. 8. 15. 43. 50. 68. i 75. oraz skojarzenie ifosfamid w dawce 3 g/m ² /dobę z MESNA w dniach 1–3 i CDDP w dawce 100 mg/m ² w 4. dniu (schemat SHOC) i w 22. 57. dniu. Leczenie pooperacyjne zaplanowano jako podobne u pacjentów z mniej niż 10% komórek zdolnych do życia w badaniu histologicznym guza pierwotnego podczas gdy pacjentom z wyższym odsetkiem komórek żywych podawano 3 cykle schematu HOCA (ifosfamid 3 g/m ² /dobę w dniach 1–2 doksorubicyna 60 mg/m ² /dobę w dniu 1. CDDP 100 mg/m ² /dobę w dniu 3) w odstępach 21 dni. Tylko 3 pacjentów było leczonych tym schematem przed operacją ze względu na wystąpienie dwóch zdarzeń toksyczności stopnia 4. wśród 3 pacjentów co doprowadziło do przerwania schematu. Nie są one uwzględniane w analizie wyników schematu SHOC przedstawionej w sekcji Wyniki. - 2) Pacjenci w wieku 25 lat i starsi: otrzymali 4 cykle SHOC w odstępie 21 dni przed resekcją chirurgiczną. Po zabiegu chirurgicznym pacjenci z mniej niż 10% żywymi komórkami w badaniu histologicznym guza pierwotnego otrzymywali dwa pooperacyjne cykle SHOC podczas gdy 3 cykle schematu HOCA w odstępach 21-dniowych podawano pacjentom z wyższym odsetkiem komórek resztkowych.
Smeland i in. (2019) Eur J Rak	Pacjenci w wieku ≤ 40 lat z kostniakomięsakiem wysokiego stopnia M0 lub M1	Terapia przedoperacyjna przez 10 tygodni składająca się z 120 mg/m ² cisplatyny i 75 mg/m ² doksorubicyny (tygodnie 1 i 6) a następnie 12 g/m ² metotreksatu w dużych dawkach (tygodnie 4 5 9 i 10).
Yu i in. (2019) Medycyna	Pacjenci z kostniakomięsakiem	W pięciu badaniach (n = 2891) oceniano MTX doksorubicynę i cisplatynę (MAP) (n = 1153) w porównaniu z MAP w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem lub innymi lekami wspomagającymi (MAP+) (n = 1738)
Marec-Berard i in. (2019) Dziennik onkologii młodzieży i młodzieży	Pacjenci z kostniakomięsakiem w wieku 18–25 lat	Przedoperacyjny MTX-EI podawano przez okres 13 tygodni i składał się on z siedmiu cykli MTX (HDMTX 12 g/m ² bez górnej granicy dawki) i dwóch cykli EI (etopozyd 300 mg/m ² ; ifosfamid 12 g/m ²). Natomiast przedoperacyjny APIAI podawano przez okres 15 tygodni i składał się z trzech cykli API (doksorubicyna 60 mg/m ² ; ifosfamid 6 g/m ² ; i cisplatyna 100 mg/m ²) i dwa cykle AI (doksorubicyna 60 mg/m ² ; ifosfamid 6 g/m ² %). Po przedoperacyjnej chemioterapii pacjenci przeszli operację guza pierwotnego. Następnie zastosowano chemioterapię pooperacyjną przypisaną zgodnie z czynnikami ryzyka: dobrą lub słabą odpowiedzią histologiczną na chemioterapię przedoperacyjną obecnością przerzutów odległych i resekcyjnością guza pierwotnego.
PCNSL		
De Groot i in. (2024) Europejski Dziennik Raka	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie PCNSL i leczeni co najmniej jednym cyklem polichemioterapii opartej na HDMTX	Wszyscy włączeni pacjenci byli leczeni ≥ 1 cyklem schematów opartych na HDMTX (dawka ≥ 3 g/m ² / cykl) z zamierzoną dawką skumulowaną ≥ 12 g/m ² . Zastosowano pięć różnych schematów polichemioterapeutycznych.

Autor (rok) czasopismo	Populacja	Schematy leczenia
Yerram i in. (2023) Roczniki chłoniaka	Pacjenci z immunokompetentnym PCNSL w wieku ≥ 18 lat rozpoznani w okresie od 1/1983 do 12/2017	Pięć 2-tygodniowych cykli chemioterapii indukcyjnej MPV (MTX 3,5 g/m ² IV D1 z nawodnieniem, alkalizacją i ratunkiem LV (25 mg IV co 6 godzin D2–D4) winkrystyna 1,4 mg/m ² (ograniczona do 2 mg) IV D1 prokarbazyna 100 mg/m ² p.o. D1–7 w cyklach nieparzystych). Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² dożylnie D1 co 2 tygodnie dodano u 14 pacjentów zgodnie z preferencjami pacjenta i przystępnością cenową. U pacjentów z chorobą CSF+ve podawano dokanałowo MTX w dawce 12 mg co dwa tygodnie do momentu uzyskania dwóch kolejnych ujemnych próbek cytologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego. Dozwolono profilaktykę wtórną z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) w dawce 5 µg/kg/dobę.
Bromberg i in. (2019) Lancet Onkologia	Pacjenci bez obniżonej odporności w wieku 18–70 lat z nowo rozpoznany PCNSL.	Dwa 28-dniowe cykle terapii indukcyjnej: Grupa MBVP (100 pacjentów): dożylnie metotreksat 3 g/m ² w dniach 1 i 15 dożylnie karmustyna 100 mg/m ² w dniu 4 dożylnie tenipozyd 100 mg/m ² w dniach 2 i 3 oraz doustnie prednizon 60 mg/m ² w dniach 1–5. Grupa R-MBVP (99 pacjentów): MBVP + rytuksymab 375 mg/m ² w dniach 0 7 14 i 21 w cyklu 1 oraz w dniach 0 i 14 w cyklu 2. Pacjenci z odpowiedzią na koniec indukcji: wysokodawkowa cytarabina i niskodawkowa radioterapia całego mózgu (u pacjentów ≤ 60 lat).
Adhikari i in. (2018) Dziennik Neuro-Onkologii	Pacjenci z badaniem PCNSL II	2-tygodniowe cykle chemioterapii indukcyjnej rytuksymabem MTX winkrystyną prokarbazyną. Pacjentom z całkowitą odpowiedzią (CR) na chemioterapię indukcyjną podawano zmniejszoną dawkę WBRT 23 4 Gy/13 frakcji/25 tygodni podczas gdy pacjentom z częściową odpowiedzią (PR) stabilną lub postępującą chorobą (SD lub PD) podawano standardową dawkę WBRT 45 Gy/25 frakcji/5 tygodni. Zastosowano dwa cykle chemioterapii konsolidacyjnej z cytarabiną.
Wu i in. (2018) Dziennik neuroonkologii	Pacjenci z nowo rozpoznany PCNSL	Schemat FTD obejmował fotemustynę w dawce 100 mg/m ² tenipozyd w dawce 60 mg/m ² i deksametazon w dawce 40 mg. Terapia HD-MA obejmowała MTX 3 5 g/m ² 0 5 g/m ² w 15 min a następnie 3 0 g/m ² i cytarabinę 1 0 g/m ² . Cykle (21 dni) powtarzano czterokrotnie chyba że występowały dowody na postęp choroby (PD) lub znaczną toksyczność, która stanowiłaby przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia.
Ferreri i in. (2017) Hematologia w czasopiśmie Lancet	Nowo zdiagnozowani pacjenci z PCNSL ze stanem sprawności ECOG 0-2	MTX 3,5 g/m ² w 1. dniu plus cytarabina 2 g/m ² dwa razy na dobę w 2. i 3. dniu (grupa A); lub ta sama kombinacja plus dwie dawki rytuksymabu 375 mg/m ² w dniach –5 i 0 (grupa B); lub ten sam skojarzony MTX–cytarabina–rytuksymab w skojarzeniu z tiotepą w dawce 30 mg/m ² w dniu 4. (grupa C) przy czym trzy grupy powtarzały leczenie co 3 tygodnie. Pacjenci z reaktywną lub stabilną chorobą po leczeniu indukcyjnym z odpowiednim autologicznym pobraniem komórek macierzystych krwi obwodowej i bez utrzymujących się jatrogennych działań niepożądanych kwalifikowali się do drugiej randomizacji między WBRT (fotony 4–10 MeV; pięć frakcji na tydzień; wielkość frakcji 180 cGy; rozpoczęta w ciągu 4 tygodni od ostatniego kursu indukcyjnego; grupa D) a ASCT kondycjonowaną karmustyną i tiotepą (karmustyna 400 mg/m ² w dniu –6 i tiotepa w dawce 5 mg/kg mc. co 12 godzin w dniach –5 i –4 a następnie reinfuzja autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej; grupa E).
Ferreri i in. (2016) Hematologia w czasopiśmie Lancet	pacjenci (18–70 lat) z nowo rozpoznany PCNSL	Cztery dawki MTX 3 5 g/m ² w dniu 1 oraz cytarabina w dawce 2 g/m ² dwa razy dziennie w dniach 2. i 3. (grupa A); lub ta sama kombinacja plus dwie dawki rytuksymabu 375 mg/m ² w dniach –5 i 0 (grupa B); lub ten sam skojarzony MTX–cytarabina–rytuksymab w skojarzeniu z tiotepą w dawce 30 mg/m ² w dniu 4. (grupa C) przy czym trzy grupy powtarzały leczenie co 3 tygodnie. Pacjenci z reaktywną lub stabilną chorobą po pierwszym etapie zostali losowo przydzieleni do grupy radioterapii całego mózgu i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.
Illerhaus i in. (2016) Hematologia w	Pacjenci w wieku 18–65 lat z nowo rozpoznany PCNSL i immunokompetencją bez	Pacjenci otrzymali 5 cykli rytuksymabu w dawce 375 mg/m ² (7 dni przed pierwszym cyklem HDMTX a następnie co 10 dni) i cztery cykle HDMTX 8000 mg/m ² (co 10 dni) a następnie dwa cykle rytuksymabu w dawce 375 mg/m ² (dzień 1.) cytarabinę w dawce 3 g/m ² (dzień 2 i 3) oraz tiotepę w dawce 40

Autor (rok) czasopismo	Populacja	Schematy leczenia
czasopiśmie Lancet	ograniczeń co do stanu sprawności klinicznej	mg/m ² (dzień 3). 3 tygodnie po ostatnim kursie pacjenci rozpoczęli leczenie HCT-ASCT (rytuksymab 375 mg/m ² [dzień 1] karmustyna 400 mg/m ² [dzień 2] tiotepa 2 × 5 mg/kg mc. [dzień 3. i 4] oraz infuzja komórek macierzystych [dzień 7]) niezależnie od stanu odpowiedzi po indukacji. Radioterapia ograniczona do pacjentów bez pełnej odpowiedzi po HCT-ASCT.
Omuro i in. (2015) Krew	Immunokompetentni dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym nowo rozpoznany PCNSL	Leczenie rozpoczęto od indukcyjnej chemioterapii R-MPV (1 cykl 5-14 dni) w następujący sposób: dzień 1 rytuksymab 500 mg/m ² dożylnie; dzień 2 metotreksat 3,5 mg/m ² dożylnie i winkrystyna 1,4 mg/m ² (ograniczona do 2,8 mg). Prokarbazynę w dawce 100 mg/m ² na dobę podawano w dniach od 2 do 8 podczas cykli nieparzystych. Standardowe nawodnienie i ratownictwo LV zostały podane zgodnie z wytycznymi instytucji. Aby zapobiec gorączce neutropenicznej i zgonom toksycznym obserwowanym wcześniej podczas stosowania R-MPV wszystkim pacjentom podawano profilaktycznie filgrastym.
ALL		
Sakura i in. (2018) Białaczka	Ph-ujemne ALL (25-64 lata), u których osiągnięto całkowitą remisję po leczeniu indukcyjnym	Grupa HDMTX (115 pacjentów): MTX 3 g/m ² , winkrystyna 1,3 mg/m ² , IT-podwójna dawka w 1. i 15. dniu oraz 6-merkaptopuryna 25 mg/m ² w dniach od 1 do 21. Grupa Id-MTX (114 pacjentów): tak samo jak w grupie HDMTX, z wyjątkiem dawki dla MTX 500 mg/m ²
Locatelli i in. (2021) JAMA	Dzieci z pierwszym nawrotem B-ALL wysokiego ryzyka	1 cykl blinatumomabu (15 µg/m ² /d przez 4 tygodnie) lub chemioterapii (deksametazon 10 mg/m ² dni 1-6 winkrystyna 1,5 mg/m ² dni 1 6 daunorubicyna 30 mg/m ² dni 5, 6 metotreksat 1 g/m ² dni 1,2 ifosfamid 800 mg/m ² dni 2 3 4 asparaginaza PEG 1000 j./m ² dzień 6 do trzeciej konsolidacji.

Tabela 57. Metodyka i wyniki badań

Autor (rok) czasopismo	Projekt badania	Całkowity czas przeżycia
Kostniakomięsak		
Gaspar i in. (2018) Eur J Rak	RCT	5-letnia OS: 71% (66-76%)
Liu Y Xu Y Lin N Jiang S Wang Y Ye Z. (2015) Biochemia komórkowa	Badanie retrospektywne	3-letni OS: 79,73 %
Wippel i in. (2019) Medycyna nowotworowa	Retrospektywny	Ogólna śmiertelność w okresie badania wyniosła 12%. Brak krzywej KM OS.
Ya i in. (2018) Dziennik onkologii kości	Analiza meta	b/d
Schwartz i in. (2016) Rak krwi u dzieci	Porównawcze badanie kliniczne	NR Niska jakość KM OS
Biellack i in. (2015) Dziennik onkologii klinicznej	RCT	5-letni OS wyniósł 81% (95% CI 74% do 86%) dla MAP i 84% (95% CI 78% do 88%) dla MAP plus IFN-α-2b

Autor (rok) czasopismo	Projekt badania	Całkowity czas przeżycia
Marina i in. (2016) Lancet Oncol.	RCT	3 lata OS wynosił 72% (95% CI 67–77) dla grupy MAP i 77% (72–81) dla grupy MAP
Blay i in. (2024) Eur J Rak	Prospektywne badanie fazy II	Po 60 miesiącach OS u 60 pacjentów wynosił odpowiednio 51,8% i 64,4%. Po 120 i 300 miesiącach DFS u 60 pacjentów wynosił 49,9% i 47,8% podczas gdy OS wynosił 64,4% i 55,9%
Smeland i in. (2019) Eur J Rak	Otwarte randomizowane badanie fazy III	3-letnie i 5-letnie przeżycie całkowite po biopsji wynosiło odpowiednio 79% (95% CI: 77–81%) i 71% (95% CI: 68–73%).
Yu i in. (2019) Medycyna	Metaanaliza i analiza retrospektywna 115 pacjentów	5-letnie przeżycie wolne od choroby (OR = 1,07 95% CI: 0,87–1,30; P = 0,54) i przeżycie całkowite (OR = 0,86 95% CI: 0,65–1,12; P = 0,26) i śmiertelność (OR = 0,90 95% CI: 0,70–1,17; P = 0,44)
Marec-Berard i in. (2019) Dziennik onkologii młodości i młodości	RCT Faza III	5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 65% (95% CI: 54–74) (ryc. 4)
PCNSL		
De Groot i in. (2024) Europejski Dziennik Raka	Retrospektywny	5-letni OS: 54%
Yerram i in. (2023) Roczniki chłoniaka	Retrospektywny	Mediana OS dla całej populacji wynosiła 4,7 roku [95% przedział ufności (CI): 3,8–5,7 roku]; 3,3 roku (95% CI: 2,7–3,9 roku) w ujęciu historycznym i 8,1 roku (95% CI: 6,6–11,1 lat) w kohorcie współczesnej (ryc. 2A).
Bromberg i in. (2019) Lancet Onkologia	RCT Faza III	Całkowite przeżycie po 1, 2 i 3 latach wynosiło odpowiednio 79% (95% CI 69–86) 65% (55–74) i 61% (51–71) w grupie MBVP oraz 79% (69–85) 71% (60–79) i 58% (46–68) odpowiednio w grupie R-MBVP.
Adhikari i in. (2018) Dziennik Neuro- Onkologii	Prospektywna faza II	OS wynosiły 68 2 i 48,5% odpowiednio po 1 i 2 latach.
Wu i in. (2018) Dziennik neuroonkologii	RCT Faza II	Wskaźnik 3-letniego OS wynosił odpowiednio 51% i 46% w grupach FTD i HD-MA (P = 0 509) przy medianie OS wynoszącej odpowiednio 48 8 miesiąca (95% CI 24,2–73,4) w porównaniu z 44,9 miesiąca (95% CI 18,7–71,2).
Ferreri i in. (2017) Hematologia w czasopiśmie Lancet	RCT Faza II	2-letnie przeżycie całkowite: 85% (95% CI 75–95) dla grupy D i 71% (60–82) dla grupy E (HR 1,67 95% CI 0,86–3,23; p=0,12). Dwuletnie przeżycie całkowite wynosiło 82% (95% CI 72–92) u 55 pacjentów leczonych WBRT i 77% (67–87) u 58 pacjentów leczonych ASCT (HR 1,03 95% CI 0,52–2,05; p=0,91;).
Ferreri i in. (2016) Hematologia w czasopiśmie Lancet	RCT Faza II	Odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych wynosił 42% (95% CI 36–48) w grupie A 56% (50–62) w grupie B i 69% (64–74) w grupie C.
Illerhaus i in. (2016) Hematologia w czasopiśmie Lancet	Prospektywne jednoramienne badanie fazy II	1-roczny OS wynosił 92% (95% CI 87–98) 3-letni OS wynosił 81% (72–90), a 60-miesięczny OS wynosił 79% (69–88).

Autor (rok) czasopismo	Projekt badania	Całkowity czas przeżycia
Omuro i in. (2015) Krew	Prospektywne jednoramienne badanie fazy 2	Mediana OS nie została osiągnięta, a 1-roczy OS wynosi 88% (95% CI 70-95). Nie zaobserwowano żadnych zgonów po 2 latach z 2-letnim, 3-letnim i 5-letnim OS wynoszącym 81% (95% CI 63-91). Mediana czasu obserwacji u osób, które przeżyły wynosi 45 miesięcy (zakres: 27-86).
ALL		
Sakura i in. (2018) Białaczka	RCT Faza III	Po 5 latach: grupa HDMTX: 64% Grupa Id-MTX: 48%
Locatelli i in. (2021) JAMA	RCT Faza III	3-letnie przeżycie wynosiło 81,1% (95% CI 65,6%-90,2%) w grupie blinatumomabu w porównaniu z 55,8% (95% CI 36,9%-71,0%) w grupie chemioterapii.