

**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 KLINICZNA

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]

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.....	7
1. CEL ANALIZY	13
2. METODYKA.....	15
2.1. ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	15
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	15
2.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	16
2.4. SELEKCJA BADAŃ.....	18
3. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	19
3.1. BADANIA WTÓRNE	21
3.2. BADANIA PIERWOTNE	21
4. OCENA WIARYGODNOŚCI ODNALEZIONYCH BADAŃ.....	29
5. OCENA HETEROGENICZNOŚCI ODNALEZIONYCH BADAŃ	30
5.1. POPULACJA	30
5.2. INTERWENCJA	35
5.3. KOMPparator.....	38
5.4. EFEKTY ZDROWOTNE	40
5.5. TYP BADANIA	43
6. ANALIZA JAKOŚCIOWA WYNIKÓW	44
7. ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ PIERWOTNYCH – BADANIA JEDNORAMIENNE.....	45
7.1. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA	45
7.1.1. Redukcja stężenia MTX w osoczu.....	45
7.1.2. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu	51
7.1.3. Ponowny wzrost stężenia MTX w osoczu	53
7.1.4. Kontynuacja leczenia HDMTX	57
7.1.5. Poprawa funkcji nerek	58
7.1.6. Śmiertelność	60
7.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA.....	63
8. ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ PIERWOTNYCH – BADANIA KOHORTOWE.....	67
8.1. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA	67
8.1.1. Redukcja stężenia MTX w osoczu.....	67
8.1.2. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu	69
8.1.3. Kontynuacja leczenia HDMTX	70
8.1.4. Poprawa funkcji nerek	71
8.1.5. Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji.....	78
8.1.6. Śmiertelność	81
8.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA.....	88
9. ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ WTÓRNYCH.....	91
10. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA	93
11. DYSKUSJA	97
11.1. KONTEKST ANALIZY	98
12. OGRANICZENIA.....	103
13. WNIOSKI.....	105
14. LISTA KONTROLNA DOKUMENTU ANALIZY KLINICZNEJ	106
15. ANEKS.....	108
15.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH DLA VORAXAZE	108
15.2. NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	111

15.3. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH JEDNORAMIENNYCH (SKALA NICE)	117
15.4. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KOHORTOWYCH (SKALA NOS)	124
15.5. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WTÓRNYCH (AMSTAR-2).....	138
15.6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH	143
15.6.1. <i>Badanie jednoramienne Buchen 2005 [4]</i>	143
15.6.2. <i>Badanie jednoramienne Krause 2002 [5]</i>	145
15.6.3. <i>Badanie jednoramienne Ogawa 2024 [6]</i>	147
15.6.4. <i>Badanie jednoramienne Schwartz 2007 [7]</i>	149
15.6.5. <i>Badanie jednoramienne Svahn 2016 [8]</i>	152
15.6.6. <i>Badanie jednoramienne Widemann 1997 [9]</i>	154
15.6.7. <i>Badanie jednoramienne Widemann 2010 [10]</i>	156
15.7. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ POST HOC	159
15.7.1. <i>Badanie Janeway 2023 [19] – analiza zbiorcza z badań Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010</i>	159
15.7.2. <i>Badanie Widemann 2014 [20] – analiza zbiorcza z badań Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010</i>	162
15.8. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KOHORTOWYCH	165
15.8.1. <i>Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Christensen 2012 [15]</i>	165
15.8.2. <i>Badanie kohortowe z grupą kontrolną Demiralp 2019 [11]</i>	168
15.8.3. <i>Badanie kohortowe z grupą kontrolną Garcia 2018 [12]</i>	170
15.8.4. <i>Badanie kohortowe z grupą kontrolną Gupta 2025 [13]</i>	172
15.8.5. <i>Badanie kohortowe z grupą kontrolną Medrano 2021 [14]</i>	175
15.8.6. <i>Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Scott 2015 [16]</i>	177
15.8.7. <i>Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Vila 2023 [17]</i>	180
16. PUBLIKACJE WYŁĄCZONE Z PRZEGLĄDU NA PODSTAWIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	182
17. SPIS TABEL	190
18. SPIS ILUSTRACJI	195
19. BIBLIOGRAFIA.....	196

Wykaz skrótów, definicji i aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

ADRs	działania niepożądane leków	<i>Adverse Drug Reactions</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FAERS		<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków	<i>Food And Drug Administration</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
PRAC	Komitet Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RMP	plan zarządzania ryzykiem	<i>Risk Management Plan</i>
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organisation</i>

Wykaz skrótów dziedzinowych

AEs	zdarzenia niepożądane	<i>Adverse Events</i>
aHR	skorygowany współczynnik hazardu	<i>adjusted hazard ratio</i>
AKI	ostre uszkodzenie nerek	<i>Acute Kidney Injury</i>
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna	<i>Acute Lymphocytic Leukemia</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa	<i>Alanine Aminotransferase</i>
AMSTAR		<i>Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
aOR	skorygowany iloraz szans	<i>adjusted odds ratio</i>
BAS	badania "przed i po"	<i>before & after studies</i>
BL	wartość wyjściowa	<i>baseline</i>
BMI	wskaźnik masy ciała	<i>Body Mass Index</i>
BSC	najlepszy standard opieki	<i>Best Standard Care</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	
CI	przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CIR	klinicznie istotna redukcja	<i>Clinically Important Reduction</i>
CPDG2	karboksypeptydaza G2	<i>carboxypeptidase G2</i>
DAMPA	kwas 4-deoksy-4-amino-N10-metylo-pteroidowy	<i>4-(N-(2,4-Diamino-6-Pteridinylmethyl)-N-Methylamino)Benzoic Acid</i>
DME	opóźniona eliminacja metotreksatu	<i>Delayed Methotrexate Elimination</i>
ELISA	pomostowy test immunoenzymatyczny	<i>Bridging enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLU	glukarpidaza	<i>glucarpidase</i>
KDIGO		<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
h	godziny	<i>hours</i>
HD	chłoniak Hodgkina	<i>Hodgkin's lymphoma</i>
HDMTX	wysokie dawki metotreksatu	<i>High-dose Methotrexate</i>
HDST	wysokodawkowa chemioterapia sekwencyjna	<i>Sequential high-dose chemotherapy</i>
HPLC	chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa	<i>high pressure liquid chromatography</i>
ICU	oddział intensywnej opieki medycznej	<i>Intensive Care Unit</i>
IPP	inhibitory pompy protonowej	<i>Proton Pump Inhibitors</i>
IPTW	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia	<i>inverse-probability treatment weighting</i>
IV	podanie dożylnie	<i>Intravenous</i>

KRT	terapia zastępcza nerek	Kidney Replacement Therapy
LL	chłoniak limfoblastyczny	Lymphoblastic lymphoma
LOS	długość pobytu w szpitalu	Length Of Stay
LV	leukoworyna	leucovorin
MTX	metotreksat	methotrexate
NA	nie dotyczy	not applicable
NHL	chłoniak nieziarniczy	Non-Hodgkin Lymphoma
NICE		National Institute for Health and Care Excellence
NOS		Newcastle-Ottawa Scale
NR	nie raportowano	
OR	iloraz szans	odds ratio
PCNSL	pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego	Primary Central Nervous System Lymphoma
pp	punkty procentowe	
RBC	liczba czerwonych krwinek	red blood cel count
RCT	randomizowane badanie kontrolowane	Randomized Controlled Trial
ROC		Receiver Operating Characteristic
SCR	stężenie kreatyniny w surowicy	Serum Creatinine Concentration
SD	odchylenie standardowe	standard deviation
sMTX	stężenie metotreksatu w surowicy	serum methotrexate concentrations
Th	tymidyna	thymidine

Wykaz aktów prawnych przywołanych w dokumencie

Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych	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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Ustawa o refundacji	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).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2025 r. poz.1461).
Obwieszczenie refundacyjne	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. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 99).

Wykaz podstawowych definicji wykorzystywanych w dokumencie

technologia	leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne ¹ .
technologia opcjonalna	postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze [...], realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych; możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku ² .

¹ §2. ust. 8 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych, art. 5 pkt 42b Ustawy o świadczeniach

² §2. ust. 9 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych, art. 5 pkt 42 Ustawy o świadczeniach

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



refundowana
technologia opcjonalna

technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku¹.

¹ §2. ust. 7 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych

Streszczenie

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza, GLU) stosowanego razem z najlepszym standardem opieki (BSC) w porównaniu z samą BSC bez GLU, u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych), leczonych wysokimi dawkami MTX (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME), pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej 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.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały odnalezione w sposób systematyczny i analizowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz Wytycznymi HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przegląd systematyczny przeprowadzono na podstawie strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w ramach której wykorzystywano słowa kluczowe dotyczące charakterystyki wnioskowanej populacji i ocenianej technologii.

Do analizy głównej włączono 14 badań pierwotnych i 1 badanie wtórne, w ramach których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza). Badania odnaleziono w ramach badania wtórnego, jakim był przegląd systematyczny z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia dla badań pierwotnych. W ramach analizy klinicznej uwzględniano jedynie badania, które posiadały recenzowane publikacje pełnotekstowe.

Przedstawiano wyniki dla punktów końcowych, dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania GLU. Za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii GLU uznano jednoramienne badania kliniczne będące badaniami o najwyższym poziomie klasyfikacji z całego zbioru doniesień naukowych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego. Wyniki z badań kohortowych (nierandomizowanych z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej) stanowiły podstawę i punkt odniesienia dla oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa glukarpidazy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono dla efektów zdrowotnych dotyczących redukcji stężenia MTX w osoczu, klinicznie istotnej redukcji stężenia MTX w osoczu, ponownego wzrostu stężenia MTX w osoczu, kontynuacji leczenia HDMTX, poprawy funkcji nerek, wpływu na długość i przebieg hospitalizacji oraz śmiertelności. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa terapii GLU przedstawiono działania / zdarzenia niepożądane, które były przez badaczy uznane za bezpośrednio związane z wnioskowaną terapią.

MATERIAŁ DOWODOWY

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 (BAS, before & after studies) stanowią wystarczające dowody naukowe na skuteczność tak silnej (jak się okazało) interwencji – biorąc pod uwagę, że oceniany problem zdrowotnych to choroba ultrarzadka, zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie ma konieczności przedstawiania badań randomizowanych (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 Komisje Bioetyczne. W tym świetle BAS są jedyną opcją metodyczną jaka może być przeprowadzona, jeśli chodzi o badania eksperymentalne.

Do przeglądu włączono również badania opracowane na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej post hoc. Były to de facto badania kohortowe, w większości przypadków z grupą kontrolną. Nie przedstawiono sposobów kontroli wpływu czynników zakłócających, ale z uwagi na rzadko występującą toksyczność w przebiegu leczenia HDMTX można przypuszczać, że do badania zostali włączeni wszyscy, którzy tej toksyczności doświadczyli, niezależnie od tego czy zastosowano u nich GLU czy nie – być może zastosowano również parowanie i restrykcję. Choć jako badania kohortowe należy je zaliczyć do badań obserwacyjnych, to obecność grupy kontrolnej podnosi nieco ich wiarygodność. Najlepszym sposobem kontroli wpływu czynników zakłócających na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy interwencją i punktem końcowym /efektem zdrowotnym/ jest randomizacja, czyli losowy przydział do grupy badanej i kontrolnej. Trywialnym jest stwierdzenie, że w przypadku badań obserwacyjnych randomizacja w przeszłości nie jest możliwa do przeprowadzenia. Niemniej, żeby podkreślić dodatkowy walor odnalezionych badań w opracowaniu będą nazywane „badaniami nierandomizowanymi z grupą kontrolną”.

Do opracowania włączono 1 badanie wtórne będące przeglądem systematycznym bez przeprowadzonej metaanalizy.

Do analizy klinicznej włączono również 3 publikacje zawierające dodatkowe wyniki dla włączonych badań, stanowiące analizy zbiorcze post hoc dla 4 badań jednoramiennych oraz dokument ze strony Europejskiej Agencji Leków (EMA).

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU:

Mediana/średnia procentowa redukcji stężenia MTX w badaniach jednoramiennych wynosi $\geq 90\%$ we wszystkich badanych punktach czasowych. Redukcję stężenia MTX odnotowano w badaniach już 5 minut po podaniu GLU. Najczęściej podawano w badaniach medianę procentowej redukcji stężenia MTX po 15 minutach od podania leku, która wynosi 97,0-98,8%. Redukcja stężenia MTX utrzymywała się w czasie, gdzie w kolejnych punktach czasowych pomiaru obserwowano dalszą redukcję MTX. W analizach zbiorczych badań jednoramiennych podanie GLU powodowało konsekwentnie szybką i trwałą redukcję stężenia MTX (mediana redukcji $\geq 97\%$) podczas każdej oceny po podaniu GLU (od 15 minut do 8 dni po podaniu).

Wyniki z badań kohortowych były spójne z wynikami z prospektywnych badań jednoramiennych. Analizując redukcję stężenia MTX w podgrupach, glukarpidaza była skuteczna w redukcji stężenia MTX niezależnie od ilości dawek GLU, dawkowania GLU, wieku i typu nowotworu, z bardzo wysoką skutecznością w każdej z analizowanych podgrup.

Można wysnuć wniosek, że glukarpidaza powoduje szybką, znaczną i trwałą redukcję stężenia MTX w osoczu.

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu:

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX (CIR) różni się między badaniami jednoramiennymi i wynosi 44,2-85,7%. W analizie podgrup wskazano, że najwyższy odsetek pacjentów z CIR odnotowano w grupie wiekowej młodych dorosłych (od 15 do poniżej 25 lat), u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Klinicznie istotną redukcję częściej obserwowano także w grupie pacjentów otrzymujących 1 dawkę GLU, niż w grupie stosującej 2 dawki GLU.

Oznacza to, że glukarpidaza wykazywała wysoką skuteczność w redukcji stężenia MTX w osoczu (spadek $\leq 1 \mu\text{mol/L}$) u znacznego odsetka pacjentów w badaniach prospektywnych.

Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu:

W badaniach jednoramiennych ponowny wzrost (odbicie) stężenia MTX wystąpił u 10,3-100%. Mediana czasu do odbicia stężenia MTX po podaniu GLU mieściła się w zakresie 24-105 godzin. **Należy przy tym podkreślić, że poziomy MTX w fazie odbicia były w badaniach nadal znacząco niższe niż początkowe poziomy MTX przed leczeniem GLU.** W analizie podgrup ze względu na wiek i typ nowotworu odnotowywano wzrost stężenia MTX w osoczu w każdej grupie, jednak redukcja poziomu MTX w porównaniu ze stężeniem przed podaniem GLU była wysoka.

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX:

W badaniach jednoramiennych wykazano, że w ciągu 5-77 dni po podaniu GLU u 13,6-95,7% pacjentów odnotowało powrót do leczenia HDMTX bez wystąpienia nawrotów toksyczności w trakcie kolejnych cykli leczenia HDMTX. GLU była skuteczna w szybkim obniżaniu stężenia MTX, co pozwoliło na kontynuowanie terapii HDMTX. Wyniki z badań kohortowych były spójne z wynikami prospektywnych badań jednoramiennych.

Oznacza to, że glukarpidaza jest lekiem o wysokiej skuteczności w szybkiej redukcji stężenia MTX, co pozwala na kontynuowanie terapii HDMTX u znacznego odsetka pacjentów.

Poprawa funkcji nerek:

Wpływy leczenia glukarpidazą na poprawę funkcji nerek, oceniano w badaniach m.in. na podstawie odsetka pacjentów z redukcją i/lub normalizacją poziomu kreatyniny. W badaniach jednoramiennych glukarpidaza wykazała wysoką skuteczność w redukcji stężenia i normalizacji poziomu kreatyniny w surowicy u znacznego odsetka pacjentów w badaniach, sięgającego 35-70%, w czasie 12,5-22 dni po rozpoczęciu terapii HDMTX. Wyniki z badań kohortowych były spójne z wynikami z badań BAS – wszędzie wykazano wysoką skuteczność glukarpidazy w redukcji stężenia i normalizacji poziomu kreatyniny w surowicy u wszystkich pacjentów w badaniach.

Analizując zmiany poziomu kreatyniny w zależności od wieku, można wyciągnąć wniosek, że glukarpidaza jest skuteczna w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy w czasie do 22 dni po podaniu GLU, niezależnie od grupy wiekowej.

W jednym badaniu nierandomizowanym z grupą kontrolną dostępne były wyniki porównawcze między grupą pacjentów leczonych GLU i grupą nieotrzymującą GLU, dotyczące odzyskania funkcji nerek przy wypisie ze szpitala. W analizie pierwotnej, pacjenci leczeni GLU mieli wyższe szanse na odzyskanie funkcji nerek w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU, **skorygowany iloraz szans [aOR]: 2,70 (95% CI: 1,69; 4,31)**. Dodatkowo w badaniu tym oceniano czas do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni. Analiza czasu do zdarzenia rozpoczęła się w dniu, w którym pacjent wszedł

do docelowego badania. U pacjentów leczonych GLU skorygowany skumulowany odsetek przypadków odzyskania funkcji nerek w określonym czasie wyniósł 36,1%, podczas gdy w grupie nieleczonych glukarpidazą wyniósł 24,4%. Pacjenci leczeni glukarpidazą odzyskiwali funkcję nerek szybciej niż pacjenci nieleczeni glukarpidazą, **skorygowany współczynnik hazardu [aHR]: 1,88 (95% CI: 1,18; 3,33).**

Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji:

W jednym badaniu nierandomizowanym z grupą kontrolną przedstawiono wyniki porównawcze między grupą GLU vs BSC, z wykorzystaniem dializ lub niezależnie od stosowania dializ, dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na długość pobytu w szpitalu (LOS) oraz na długość pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) podczas hospitalizacji.

Średnia różnica w przypadku LOS wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-25,5 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (p=0,004)**. Średnia różnica w przypadku długości pobytu na ICU wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-14,2 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P<0,001)**. Średnia różnica w przypadku LOS wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-7,2 dni i osiągnęła istotność statystyczną (p=0,025)**. Średnia różnica w przypadku długości pobytu na ICU wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-4,2 dni lecz nie osiągnęła istotności statystycznej (P=0,056)**.

Zgodnie z tymi wynikami, można wyciągnąć wniosek, że leczenie glukarpidazą prowadzi do znacznie krótszego pobytu w szpitalu, w tym pobytu na oddziale intensywnej terapii w porównaniu do BSC (z dializą lub niezależnie od dializ).

W badaniu przeprowadzono dodatkową analizę, gdzie porównano LOS oraz długości pobytu na ICU u pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala z pacjentami, którzy otrzymali GLU po 3 dniach. U pacjentów, którzy otrzymali GLU wcześniej zaobserwowano krótszy czas hospitalizacji oraz pobytu na intensywnej terapii, odpowiednio: różnica w LOS wynosiła **-11,7 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P=0,002)**; różnica w ICU wynosiła **-8,1 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P=0,020)**.

Na podstawie uzyskanych wyników można wyciągnąć wniosek, że wczesne rozpoczęcie leczenia glukarpidazą (do 3 dni) prowadzi do znacznego skrócenia czasu hospitalizacji oraz pobytu na intensywnej terapii, niż podanie GLU w późniejszym czasie.

Śmiertelność:

Zaprezentowane wyniki z badań jednoramiennych (eksperymentalne badania typu BAS) nie pozwalają na wnioskowanie ani o śmiertelności związanej z GLU, ani o śmiertelności w przebiegu uwzględnionych nowotworów wymagających leczenia HDMTX. W badaniach BAS w przypadku gdy pacjenci przeżywają, to stanowią sami dla siebie kontrolę. W przypadku, gdy część osób w próbie umiera, bez grupy kontrolnej nie ma możliwości oceny śmiertelności. Znacznie lepszych dowodów naukowych w zakresie oceny śmiertelności dostarczają badania eksperymentalne z grupą kontrolną.

W jednym badaniu nierandomizowanym z grupą kontrolną przedstawiono wyniki porównawcze między grupą GLU vs BSC, z wykorzystaniem dializ lub niezależnie od stosowania dializ, dotyczące śmiertelności szpitalnej odnoszącej się do odsetka pacjentów, którzy zmarli podczas pobytu w szpitalu, niezależnie od długości tego pobytu. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności szpitalnej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-47,2 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną (p <0,001)**. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności szpitalnej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-17,4 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną (p=0,031)**.

W przypadku tego badania oceniano również śmiertelność 30-dniową odnoszącą się do odsetka pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 30-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-21,7 punkty procentowe lecz**

nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,084$). Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 30-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) -6,6 punkty procentowe lecz nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,517$).

Dodatkowo oceniano śmiertelność 90-dniową odnoszącą się do odsetka pacjentów, którzy zmarli w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 90-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-41,9 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$)**. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 90-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-20,9 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,032$)**.

Profil bezpieczeństwa:

W badaniach jednoramiennych działania / zdarzenia niepożądane związane z podaniem GLU występowały zazwyczaj w pojedynczych przypadkach. Częstość występowania toksyczności związanej z leczeniem GLU nie przekraczała 11%. Najczęściej występujące działanie/zdarzenie niepożądane w badaniach jednoramiennych to zaczerwienienie i drżenie. W badaniach kohortowych wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa glukarpidazy były spójne z wynikami badań jednoramiennych, gdzie częstość występowania toksyczności związanej z leczeniem GLU w badaniach była nieco niższa niż w badaniach jednoramiennych i nie przekraczała 7%. Występujące w badaniach kohortowych zdarzenia niepożądane to nudności, biegunka, parestezje, wysypka na skórze.

Można wysnuć wniosek, że GLU charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane w przebiegu terapii GLU występują rzadko i są o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania doniesień naukowych o najwyższej możliwej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku GLU. Ze względu na rzadkość występowania opóźnionej eliminacji metotreksatu w wyniku stosowania dużych dawek metotreksatu analiza kliniczna opiera się głównie na dowodach z eksperymentalnych jednoramiennych badań klinicznych typu BAS (before & after studies) oraz badań nierandomizowanych z grupą kontrolną. Badania BAS stanowią wystarczającą bazę dowodową w przypadku tak silnej interwencji medycznej jak GLU, która działając przyczynowo, szybko i skutecznie obniża poziom MTX w przebiegu choroby nowotworowej. Do analizy włączono również badania kohortowe i przedstawiono korelację ich wyników z wynikami badań jednoramiennych, w których próba sama dla siebie stanowi kontrolę. **Wydaje się, że BAS stanowią materiał dowodowy o wyższej wiarygodności, gdyż dobór grupy kontrolnej innymi metodami niż randomizacja charakteryzuje wyższe ryzyko błędu systematycznego. Niemniej GLU jest tak silną interwencją, że wyniki wszystkich włączonych badań są zbliżone.**

Efektywność kliniczna (ang.: efficacy), rozumiana jako bilans pomiędzy skutecznością i ryzykiem działań niepożądanych, leku GLU jest wysoka. GLU jest bardzo silną interwencją medyczną. Skuteczność w obniżaniu poziomu MTX w osoczu jest bardzo wysoka i pojawia się w ciągu kilku minut od podania leku. Stosowanie GLU jest leczeniem przyczynowym, w przypadku wystąpienia toksycznych stężeń MTX w osoczu krwi. GLU jest w takich przypadkach lekiem z wyboru. GLU jest lekiem ratującym zdrowie i życie w rzadkich przypadkach poważnego zatrucia MTX w przebiegu leczenia chorób nowotworowych.

Łącznie traktowane przypadki różnych nowotworów, w których dochodzi do zagrożenia zdrowia i życia z uwagi na zatrucie MTX, które wymaga pilnej interwencji medycznej, spełniają kryterium

wskazania ultraradkiego.¹ GLU jest lekiem o statusie leku sierocego, stosowanym we wskazaniu ultraradkim. Ponieważ GLU jest stosowany „on top” BSC i nie ma odpowiednika w leczeniu pacjentów z toksycznością MTX i obecnością DME z powodu stwierdzonego zaburzenia czynności nerek powinien być traktowany jako pierwsza technologia o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu ultraradkim. Implikacje refundacyjno-cenowe i konieczność podejścia egalitarnego zostaną przedstawione w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.

¹ W UK przyjęto normę mniej niż 1 przypadek na 50 tys. mieszkańców. W Polsce odpowiada to normie przyjętej w zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa NFZ dotyczącego programów lekowych.

1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza, GLU) stosowanego razem z najlepszym standardem opieki (BSC) w porównaniu z samą BSC bez GLU, u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych), leczonych wysokimi dawkami MTX (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME), pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej 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.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1] z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, zwanego dalej Rozporządzeniem, analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Voraxaze została przedstawiona z uwzględnieniem porównania produktu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami).

Opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego protokół analizy głównej raportu oceny technologii, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Voraxaze® (glukarpidaza)

Element PICOS	Opis
Populacja	Dorośli i dzieci (w wieku od 28 dni) leczeni HDMTX ($>0,5 \text{ g/m}^2$) podawany w leczeniu każdego nowotworu złośliwego, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację MTX (DME) lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, pomimo zastosowania najlepszego standardu opieki (BSC).
Interwencja	Glukarpidaza w skojarzeniu z BSC.
Komparator	+ BSC zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem kwasu folinowego (leukoworyna), która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym), jednocześnie z intensywnym nawodnieniem oraz alkalizacją moczu. + Placebo.
Efekty zdrowotne	Skuteczność: + redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX; + klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR; + ponowny wzrost stężenia (rebound) MTX, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX; + kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX; + poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek; + wpływ na przebieg i długość hospitalizacji, w tym długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU); + śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX. Bezpieczeństwo:

	+ częstość i nasilenie zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z leczeniem glukarpidazą.
Typy badań	Badania najwyższej jakości. W przypadku braku dostępności takich badań, włączane będą badania niższej jakości.

skrót: HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. high-dose methotrexate); DME - opóźniona eliminacja MTX (ang. Delayed Methotrexate Elimination); BSC - najlepszy standard opieki (ang. Best Standard Care); sMTX – stężenie MTX w surowicy (ang. serum methotrexate concentrations); CIR - Klinicznie istotna redukcja (ang. Clinically Important Reduction); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate); LOS - długość pobytu w szpitalu (ang. Length Of Stay); ICU - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (ang. Intensive Care Unit)

2. Metodyka

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ [1], przegląd systematyczny definiuje się jako badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań. Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 3.0 [2] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [3].

Przegląd systematyczny realizowany jest uwzględniając poszczególne etapy:

- + zdefiniowanie problemu badawczego, określenie celu analizy klinicznej,
- + opracowanie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych,
- + opracowanie strategii wyszukiwania,
- + przeszukanie najważniejszych medycznych baz danych,
- + odnalezienie potencjalnie przydatnych pełnych tekstów publikacji naukowych,
- + selekcja badań klinicznych w oparciu o wspomniane powyżej kryteria włączenia i wykluczenia,
- + analiza jakościowa i ilościowa dowodów naukowych, ekstrakcja danych, synteza wyników, ocena istotności statystycznej i klinicznej,
- + opracowanie wniosków końcowych m.in. w zakresie oceny siły interwencji.

2.1. Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony URPLWMIpB, EMA, FDA, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do analizy klinicznej.

2.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej opiera się na przeglądzie systematycznym, zawierającym jakościową i ilościową syntezę wyników. Metodyka jest zgodna z wytycznymi AOTMiT 2016 [2] i określona już na etapie Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Voraxaze 2025).

Strategię wyszukiwania opracowano uwzględniając liczbę trafień, zachowując przy tym wysoką czułość wyszukiwania. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, dla uzyskania wysokiej czułości wyszukiwania, nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych ani oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategie wyszukiwania stosowane w poszczególnych bazach informacji medycznej wraz z kwerendami i liczbą trafień przedstawiono w rozdziale 15.1.

2.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu. Zestawiono osobne kryteria włączenia i wyłączenia dla badań pierwotnych oraz wtórnych. Stosownie kryteria selekcji zdefiniowano w oparciu o schemat PICOS ustalony w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Voraxaze 2026).

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego

Element PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli i dzieci (w wieku od 28 dni) leczeni HDMTX ($>0,5 \text{ g/m}^2$) podawany w leczeniu każdego nowotworu złośliwego, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację MTX (DME) lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, pomimo zastosowania najlepszego standardu opieki (BSC).	Pacjenci leczeni HDMTX z zaburzeniem czynności nerek z innych przyczyn.
Interwencja	Glukarpidaza w skojarzeniu z BSC w dawce 50 jednostek na kilogram (kg) zalecanej w aktualnej ChPL. Dopuszczalne były modyfikacje dawkowania GLU w trakcie badania.	Badania zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa alternatywnych dawek GLU.
Komparator	+ BSC zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem leukoworyny (folinian wapnia lub kwas lewofolinowy), która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym), jednocześnie z intensywnym nawodnieniem oraz alkalizacją moczu. + Placebo.	Inny niż wskazany w kryteriach włączenia.
Efekty zdrowotne	Skuteczność względem następujących punktów końcowych: + redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX; + klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR; + ponowny wzrost stężenia (rebound) MTX, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX; + kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX; + poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)	Punkty końcowe, które nie były bezpośrednio lub pośrednio związane z oceną skuteczności i bezpieczeństwa GLU. W tym punkty końcowe oceniające wyłącznie HDMTX w leczeniu nowotworów.

	oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek; + wpływ na przebieg i długość hospitalizacji, w tym długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU); + śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX. Bezpieczeństwo: + Częstość i nasilenie zdarzeń / działań niepożądanych związanych z leczeniem glukarpidazą.	
Typy badań	+ Randomizowane badania kontrolowane. + Prospektywne badania kliniczne jednoramienne (BAS, before & after studies). + Badania kohortowe (z i bez grupy kontrolnej).	+ Opinie, artykuły redakcyjne + Doniesienia naukowe bez dostępu do pełnego tekstu lub prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego oraz abstrakty konferencyjne, które mają odpowiadającą im publikację pełnotekstową i nie zawierają dodatkowych danych. + Protokoły badań bez zgłoszonych wyników. + Recenzje narracyjne. + Seria przypadków. + Opisy przypadków.
Inne	+ Wielkość badania: co najmniej 8 pacjentów włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczonych glukarpidazą. + Język: dowolny, + Data publikacji: dowolna.	-

skrót: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. high-dose methotrexate); DME - opóźniona eliminacja MTX (ang. Delayed Methotrexate Elimination); BSC - najlepszy standard opieki (ang. Best Standard Care); CIR - Klinicznie istotna redukcja (ang. Clinically Important Reduction); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate);

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Element PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Zgodnie z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparator		
Efekty zdrowotne		
Typy badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, publikowane w postaci pełnotekstowej. Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 1 bazy danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/Pubmed, Cochrane, Embase.	Opracowania nie mające cech przeglądu systematycznego.

2.4. Selekcja badań

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona niezależnie przez trzech analityków (J.D., J.W., D.R.). W przypadku niezgodności między analitykami, wątpliwości dotyczące zasadności włączenia badania do analizy dyskutowano do uzyskania konsensusu. Na podstawie analizy wyekstrahowanych badań pierwotnych oceniono również ich heterogeniczność w celu oceny zasadności przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych badań. Metaanalizę wyników wykonywano, gdy badania charakteryzowały się wysoką homogenicznością, czyli istniały wystarczające podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, kryteriów włączenia i wykluczenia z prób, interwencji oraz punktów końcowych.

3. Badania włączone do analizy

Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania leku Voraxaze (glukarpidaza) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w zmniejszaniu toksycznych stężeń MTX przeprowadzono dnia 14.02.2025 r., a następnie przeprowadzono aktualizację przeglądu dnia 13.03.2026 r. Przyczyny wykluczenia badań na etapie analizowania ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 16. niniejszej analizy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych z dnia 14.02.2025 r., do przeglądu włączono w sumie 674 publikacji (670 pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych, 3 z przeglądu bibliografii, 1 ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków). Po usunięciu duplikatów, pozostało 498 abstraktów. Ostatecznie do analizy pełnych tekstów włączono 83 badań odnalezionych na podstawie przeglądu baz medycznych oraz 4 publikacje odnalezione z pozostałych źródeł. Włączając wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach medycznych, do przeglądu włączono łącznie 765 publikacji (w ramach aktualizacji włączono dodatkowo 95 publikacji). Po procesie usuwania duplikatów, procesem selekcji objęto łącznie 570 pozycji. Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 84 publikacje (w ramach aktualizacji włączono dodatkowo 1 publikację do analizy pełnych tekstów).

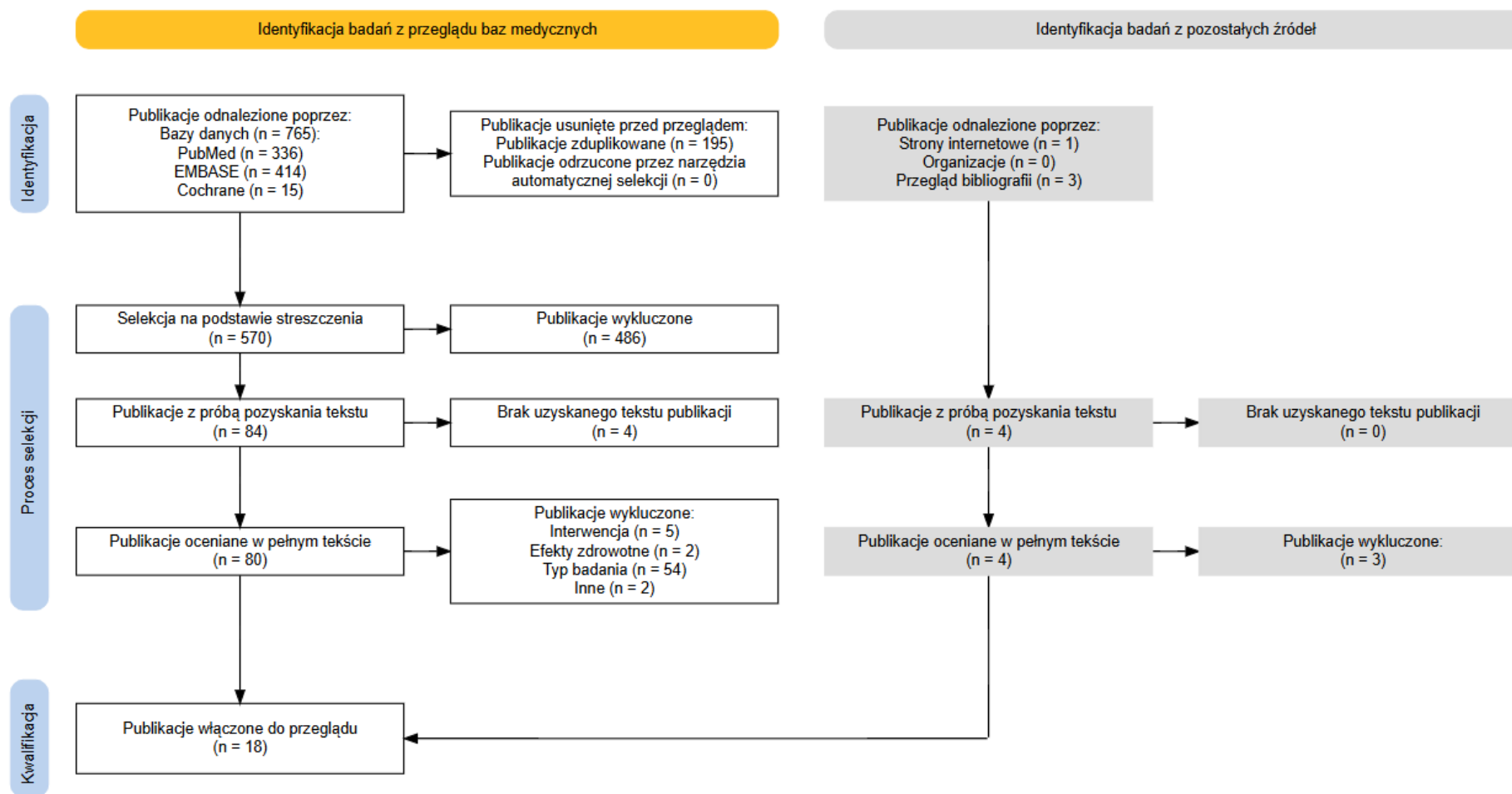
W wyniku przeglądu do analizy włączono 14 badań pierwotnych i 1 badanie wtórne, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza).

Do włączonych badań pierwotnych należą badania eksperymentalne będące badaniami jednoramiennymi: Buchen 2005 [4], Krause 2002 [5], Ogawa 2024 [6], Schwartz 2007 [7], Svahn 2016 [8], Widemann 1997 [9], Widemann 2010 [10], badania kohortowe z grupą kontrolną: Demiralp 2019 [11], Garcia 2018 [12], Gupta 2025 [13], Medrano 2021 [14], oraz badania kohortowe bez grupy kontrolnej: Christensen 2012 [15], Scott 2015 [16], Vila 2023 [17]. Badania te oceniono pod względem heterogeniczności. Do opracowania włączono również 1 badanie wtórne będące przeglądem systematycznym bez przeprowadzonej metaanalizy Cavone 2014 [18].

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono 3 publikacje zawierające dodatkowe wyniki dla uwzględnionych badań, w tym: publikacje Janeway 2023 [19] i Widemann 2014 [20] stanowiące analizy zbiorcze post hoc dla 4 badań jednoramiennych Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010 oraz dokument ze strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) – EMA Assessment report Voraxaze 2021 [21], w którym przedstawiono dodatkowe dane dla badań jednoramiennych Buchen 2005 i Schwartz 2007.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych (Opracowanie własne z wykorzystaniem PRISMA 2020)

3.1. Badania wtórne

Szczegółowy opis charakterystyki i wyników odnalezionych badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu zamieszczony został w rozdziale 9.

3.2. Badania pierwotne

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Badanie	Typ badania	Okres badania	Populacja	Liczebność próby	Opis stosowanych interwencji
Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)					
Buchen 2005 [4]	Prospektywne, jednoramienne	maj 1997- marzec 2002	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 0,9 do 71,8 lat, z medianą wieku wynoszącą 15,4 lat. W badaniu uczestniczyło 24 kobiety i 41 mężczyzn. Pacjenci cierpieli na różne choroby nowotworowe, w tym ALL, NHL, kostniakomięsaka, guzy mózgu, chłoniaka Hodgkina oraz międzybłoniaka opłucnej.	N=65	+ GLU: podawano dożylnie w dawce 50 jednostek/kg w ciągu 5 minut za pomocą pompy infuzyjnej lub wstrzyknięcia bolusowego. Po każdej dawce GLU oznaczano stężenie MTX w surowicy. Pacjenci, u których po podaniu GLU stężenie MTX w surowicy spadło o ponad jeden logarytm, ale nadal było większe niż 1 mmol/L, mogli otrzymać dodatkowe dawki GLU za zgodą głównego badacza badania. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.
Krause 2002 [5]	Prospektywne, jednoramienne	1998-2000	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 27 do 61 lat, z medianą wieku wynoszącą 55 lat. W grupie tej znajdowało się sześciu mężczyzn i dwie kobiety. Pacjenci byli leczeni z powodu nawrotowego chłoniaka Hodgkina, agresywnego NHL, PCNSL lub kostniakomięsaka.	N=8	+ GLU: dawka 50 jednostek/kg podana w czasie 5 min. Pacjenci, u których stężenie MTX w osoczu zmniejszyło się o więcej niż jeden logarytm, ale nadal utrzymywało się powyżej 1 µmol/L, mogli otrzymać dodatkową dawkę GLU za zgodą głównego badacza badania. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV.

Ogawa 2024 [6]*	badanie prospektywne, jednoramienne	b.d.	Badanie CPG2-PII: Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 1 do 75 lat, z medianą wynoszącą 15 lat. Większość pacjentów była mężczyznami (60%). Większość pacjentów w badaniu miała kostniakomięsaka (60%), pozostali pacjenci cierpieli na ALL (20%), NHL (13,3%) oraz inne nowotwory, (6,7%).	Badanie CPG2-PII: N=15	Badanie CPG2-PII: + GLU: w dawce 50 jednostek/kg. Pacjenci, u których stężenie MTX wynosiło $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ 48 godzin po pierwszej dawce, mogli otrzymać drugą dawkę GLU w tej samej dawce co początkowa. Pierwszą dawkę GLU podano między 22 a 70 godziną od podania MTX. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.
Schwartz 2007 [7]	Prospektywne, jednoramienne	2000-2003	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 18 do 78 lat, z medianą wieku wynoszącą 54 lata. Wśród uczestników było 32 mężczyzn i 11 kobiet. Pacjenci cierpieli na różne rodzaje nowotworów, w tym ALL (13 pacjentów), chłoniak PCNSL (16 pacjentów) lub bez (12 pacjentów), nowotwór zarodkowy (1 pacjent) oraz kostniakomięsaka (1 pacjent).	N=43	+ GLU: 50 jednostek/kg dożylnie przez 5 min. Druga dawka GLU była opcjonalna u pacjentów z sMTX $\leq 0,1 \text{ mol/L}$ 24h po pierwszym podaniu. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.
Svahn 2016 [8]	Prospektywne, jednoramienne	czerwiec 2008- grudzień 2014	Populację stanowili chorzy pediatryczni z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 1 do 17,9 lat. Wszyscy pacjenci mieli ALL bez obecności chromosomu Philadelphia. W badaniu uczestniczyło 27 chłopców i 20 dziewcząt, a mediana wieku wynosiła 8 lat.	N=47	+ GLU: 50 jednostek/kg, z maksymalną dawką wynoszącą 2 000 jednostek. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, diuretyki.

Widemann 1997 [9]	Prospektywne, jednoramienne	styczeń 1995- marzec 1996	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 0,3 do 60 lat, z medianą wieku wynoszącą 16 lat. W grupie badanej znajdowało się 8 kobiet i 12 mężczyzn. Pacjenci byli leczeni z powodu różnych nowotworów: kostniakomięsak (11 pacjentów), chłoniak (8 pacjentów) oraz raka żołądka (1 pacjent).	N=20	+ GLU: 50 jednostek/kg masy ciała dożylnie (IV), w ciągu 5 minut w jednej dawce, dwóch dawkach w odstępie 24 godzin lub trzech dawkach co 4 godziny. Pacjenci, u których po początkowym podaniu GLU stwierdzono co najmniej 10-krotny (1 log) spadek stężenia MTX w osoczu, ale u których utrzymywało się stężenie MTX w osoczu $\geq 1,0 \mu\text{mol/L}$, mogli otrzymać opóźnioną dawkę GLU. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.
Widemann 2010 [10]	Prospektywne, jednoramienne	b.d.	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Uczestnicy badania byli w wieku od 0,3 do 82 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 17 lat. W grupie tej było 63 mężczyzn i 37 kobiet. Pacjenci mieli różne diagnozy, w tym kostniakomięsak (42 pacjentów), inne nowotwory (58 pacjentów), w tym NHL, ALL, rak żołądka, mięsak, rak piersi, reumatoidalne zapalenie stawów, chłoniak Hodgkina i ostra białaczka szpikowa.	N=100	+ GLU: dożylnie przez 5 minut w jednej dawce, dwóch dawkach w odstępie 24 godzin lub trzech dawkach co 4 godziny, w dawce 50 jednostek/kg. Opóźnioną dawkę GLU można było podać pacjentom, u których po początkowej dawce (dawkach) uzyskano zmniejszenie stężenia MTX w osoczu o $\geq 90\%$, ale u których utrzymywało się stężenie MTX $\geq 1 \mu\text{mol/L}$. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna.

Analizy post hoc					
Janeway 2023 [19]	Analiza zbiorcza post hoc danych pochodzących z czterech jednoramiennych badań klinicznych	b.d.	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX w ramach 4 jednoramiennych badań klinicznych dotyczących stosowania GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use). Populację badaną podzielono na cztery grupy wiekowe: niemowlęta, dzieci, młodzież oraz młodzi dorośli. W grupie niemowląt była jedna pacjentka w wieku 0,4 roku. W grupie dzieci, której mediana wieku wynosiła 10 lat, było 16 pacjentów, z czego 70% stanowiły dziewczynki. W grupie młodzieży, której mediana wieku wynosiła 13 lat, było 24 pacjentów, z czego 70% stanowiły dziewczynki. W grupie młodych dorosłych, której mediana wieku wynosiła 16 lat, było 45 pacjentów, z czego 32,4% stanowiły dziewczynki. Jeśli chodzi o zdiagnozowane choroby, w grupie niemowląt była jedna pacjentka z ALL. W grupie dzieci 26,7% pacjentów miało ALL, 6,7% miało NHL, a 66,7% miało kostniakomięsaka. W grupie młodzieży 4,8% pacjentów miało ALL, 14,3% miało NHL, 71,4% miało kostniakomięsaka, a 9,5% miało inne nowotwory, takie jak medulloblastoma i złośliwy guz miofibroblastyczny. W grupie młodych dorosłych 20,9% pacjentów miało ALL, 23,3% miało NHL, 51,2% miało kostniakomięsaka, a 4,7% miało inne nowotwory, takie jak mięsak Ewinga i nawrotowy chłoniak Hodgkina.	N=86	+ GLU: pacjenci otrzymywali GLU w dawce 50 jednostek/kg dożylnie. W niektórych przypadkach podawano dodatkowe dawki w zależności od poziomu MTX. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.

Widemann 2014 [20]	Analiza zbiorcza post hoc danych pochodzących z czterech jednoramiennych badań klinicznych	Okres obserwacji badań włączonych do analizy obejmował lata 1993-2007	Populację stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX w ramach 4 jednoramiennych badań klinicznych dotyczących stosowania GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use). Uczestnicy badania byli w wieku od 5 tygodni do 84 lat, średni wiek pacjentów wynosił 20 lat. Najczęściej występującymi nowotworami były kostniakomięsak (36%), NHL (27%) i ALL (20%). Pacjenci z kostniakomięsakiem stanowili największą grupę pacjentów, a większość z nich była w wieku poniżej 18 lat. W grupie pacjentów z NHL i ALL znajdowały się osoby w różnym wieku, w tym dzieci, młodzież i dorośli. W badaniu uwzględniono również pacjentów z PCNSL, którzy stanowili 8,3% populacji. Pacjenci ci byli zazwyczaj starsi, a większość z nich miała ponad 65 lat.	N=476	+ GLU: pacjenci otrzymywali GLU w dawce 50 jednostek/kg dożylnie. W niektórych przypadkach podawano dodatkowe dawki w zależności od poziomu MTX. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.
Badania kohortowe / nierandomizowane z grupą kontrolną					
Demiralp 2019 [11]	Z grupą kontrolną	1 stycznia 2010-31 marca 2017	Próbę stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU, dializą lub, u których wdrożono leczenie konwencjonalnie, niezależnie od zastosowania dializy, po podaniu wysokich dawek MTX. Pacjenci w grupie GLU w większość mieli rozpoznanie chłoniaka lub białaczki. Średni wiek pacjentów wynosił 68,6 lat. W grupie dializy (+) średni wiek pacjentów wynosił 69,2 lat. W grupie dializy (+/-) pacjenci byli leczeni konwencjonalnie, niezależnie od użycia dializy. W tej grupie średni wiek pacjentów wynosił 70 lat.	GLU: n=30 Dializy(+): n=58 Dializy(+/-): n=701	+ GLU: leczenie GLU wg wskazań (specyficznych kodów ICD9 lub ICD10). Na podstawie wskazań dotyczących GLU założono, że wszyscy pacjenci leczeni GLU mieli toksyczne stężenia MTX w osoczu. Nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z podaniem GLU. + Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: intensywne nawodnienie i alkalizacja moczu, część otrzymała dializę (4 z 30 pacjentów), jednak nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po GLU. + Leczenie konwencjonalne: standardowe terapie zapobiegawcze i lecznicze w przypadku AKI spowodowanego HDMTX, w tym leczenie za pomocą dializy podczas pobytu w szpitalu. Nie przedstawiono szczegółowych

					informacji związanych z podaniem leczenia konwencjonalnego
Garcia 2018 [12]	Z grupą kontrolną	b.d. (15 lat)	Próbę stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, z których 61% pacjentów było leczonych dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Reszta pacjentów otrzymywała leczenie konwencjonalnie obejmujące LV, nawadnianie dożylnie, alkalizację moczu, dializy, a w przypadku ciężkich anemii trombocytopenii – transfuzje krwi. Średni wiek pacjentów wynosił 50,3 lat, a większość z nich stanowili mężczyźni. Pacjenci byli leczeni głównie z powodu hematologicznych nowotworów złośliwych, w tym NHL (58%) i ALL (21%). W grupie badanej znalazły się również osoby z kostniakomięsakiem (16%), a także pojedyncze przypadki choroby Waldenströma, raka piersi z przerzutami oraz mięsaka mieloidalnego.	N=76 (nie podano dokładnej liczby pacjentów w grupie GLU i leczenia konwencjonalnego)	+ GLU: nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z podaniem GLU. GLU była podawana w ramach tymczasowego zezwolenia na stosowanie w przypadku stężenia HDMTX $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od podania lub HDMTX $\geq 3 \mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od podania z AKI. + Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, transfuzje krwi, dializy. + Leczenie konwencjonalne: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, transfuzje krwi, dializy.
Gupta 2025 [13]	Z grupą kontrolną	2020-2022	Próbę stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU lub u których stosowano leczenie konwencjonalnie (LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, dializy) po podaniu wysokich dawek MTX. Pacjenci leczeni GLU (+) mieli średni wiek 64 lata (zakres 51-71 lat), a większość z nich była mężczyznami (70,8%). W grupie niestosującej GLU (-) średni wiek pacjentów wynosił również 64 lata (zakres 55-71 lat), a mężczyźni stanowili 69,5% tej grupy. Pod względem rodzaju nowotworu, 29,2% pacjentów leczonych GLU miało PCNSL, podczas gdy w grupie niestosującej GLU odsetek ten wynosił 41,3%. ALL była bardziej powszechna w grupie leczonej GLU (17,2%) niż w grupie niestosującej GLU (8,2%). Inne chłoniaki lub białaczki stanowiły 50,2% przypadków w grupie leczonej GLU i 47,3% w grupie niestosującej GLU. Kosniakomięsak lub inne nowotwory lite były rzadkie w obu grupach (3,3% w grupie leczonej GLU i 3,2% w grupie niestosującej GLU).	GLU (+): n=209 GLU (-): n=499	+ GLU: w dawce 50 jednostek/kg, podanie w ciągu czterech dni od rozpoczęcia leczenia MTX. + Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, dializy. + Leczenie konwencjonalne: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, dializy.

Medrano 2021 [14]	Z grupą kontrolną	grudzień 2011- wrzesień 2018	Próbie stanowili chorzy z zaburzeniami czynności nerek i DME po podaniu wysokich dawek MTX. W badaniu 69 pacjentów (14,9%) doświadczyło co najmniej jednego epizodu AKI po podaniu wysokiej dawki MTX, wśród których GLU została zastosowana w 41 z 138 epizodów AKI (29,7%). Dodatkowo dwóch pacjentów otrzymało GLU mimo braku AKI. Reszta pacjentów otrzymywała leczenie konwencjonalnie obejmujące nawadnianie dożylne i alkalizację moczu. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 55 lat (zakres 39-67 lat) a większość z nich stanowili mężczyźni. Wśród pacjentów znajdowało się 126 osób z ALL lub LL oraz 342 osoby z NHL.	N=468 (nie podano dokładnej liczby pacjentów w grupie GLU i leczenia konwencjonalnego)	+ GLU: podawana zgodnie z obowiązującymi wytycznymi pacjentom ze stężeniem MTX >10 mmol/L po 42 godzinach lub stężeniem MTX >5 mmol/L po 48 godzinach oraz AKI. Nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z dawkowaniem GLU. + Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu. + Leczenie konwencjonalne: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, dializy.
Badania kohortowe bez grupy kontrolnej					
Christensen 2012 [15]	Bez grupy kontrolnej	1 października 1998-31 grudnia 2010	Grupę objętą rejestrem stanowili chorzy pediatryczni z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Wiek pacjentów wynosił od 4,1 do 20,4 lat, z medianą wieku 12,1 lat. W grupie było 6 dziewcząt i 14 chłopców. Pacjenci mieli różne diagnozy, w tym ALL, kostniakomięsaka, chłoniaka limfoblastycznego B-komórkowego, nawrotowego chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego.	N=20	+ GLU: dożylnie w dawce 50 jednostek/kg, rozpuszczona w soli fizjologicznej i podawana przez 5 minut. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.
Scott 2015 [16]	Bez grupy kontrolnej	do sierpnia 2012	Próbie stanowili chorzy pediatryczni z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Mediana wieku uczestników wynosiła 11,7 lat, z zakresem od 4,0 do 20,4 lat. Wśród pacjentów było 18 chłopców i 8 dziewcząt. U 10 pacjentów zdiagnozowano kostniakomięsaka, u 12 pacjentów z ALL, a u pozostałych 4 pacjentów inne rodzaje nowotworów.	N=26	+ GLU: dawkowanie wg wskazań (w zależności od diagnozy, protokołu terapeutycznego oraz indywidualnych czynników pacjenta), GLU była podawana jako pojedyncza iniekcja dożylna. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.

Vila 2023 [17]	Bez grupy kontrolnej	styczeń 2012- grudzień 2022	Próbę stanowili chorzy pediatryczni z zaburzeniami czynności nerek i DME, którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu wysokich dawek MTX. Próbę badaną stanowiło 8 chłopców i 7 dziewcząt, o średnim wieku 8,68 lat (zakres 3,3–16,9 lat). Najczęściej występującym nowotworem była ALL, stwierdzona u 11 pacjentów. Pozostałe nowotwory obejmowały zlokalizowanego kostniakomięsaka u 2 pacjentów, dojrzałą białaczkę komórek B u 1 pacjenta oraz przerzutowy pineoblastoma u 1 pacjenta.	N=15	+ GLU: podawana dożylnie w pojedynczej dożylniej dawce 50 jednostek/kg, w ciągu pierwszych 48 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX. + Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu.
----------------	----------------------	--------------------------------	--	------	--

skrót: MTX - metotreksat (ang. methotrexate); DME - opóźniona eliminacja MTX (ang. Delayed Methotrexate Elimination); sMTX – stężenie MTX w surowicy (ang. serum methotrexate concentrations); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphocytic Leukemia); NHL - chłoniak nieziarniczy (ang. Non-Hodgkin Lymphoma); AKI - ostre uszkodzenie nerek (ang. Acute Kidney Injury); LV – leukoworyna (ang. leucovorin); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary central nervous system lymphoma)

*z analizy wykluczono badanie OP-07-001 przedstawione w publikacji Ogawa 2024 z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia pod względem liczby pacjentów leczonych glukarpidazą (N=4)

Szczegółowy opis (critical appraisals) włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w rozdziałach 15.6. i 15.7. dla badań eksperymentalnych oraz 15.8. dla badań kohortowych.

Za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii Voraxaze (glukarpidaza) uznano prospektywne jednoramienne badania kliniczne (BAS, before & after studies) wraz z dostępnymi analizami post hoc.

Wyniki badań kohortowych (nierandomizowanych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej) zostały uznane za uzupełniające, gdyż ryzyko błędu systematycznego wydaje się mniejsze w przypadku badań jednoramiennych typu BAS, w których próba stanowi sama dla siebie kontrolę „przed i po” niż gdy tworzona jest grupa kontrolna innymi metodami niż randomizacja.

4. Ocena wiarygodności odnalezionych badań

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań eksperymentalnych jednoramiennych przeprowadzono w skali NICE [22], badań kohortowych za pomocą kwestionariusza NOS [23], a w przypadku badania wtórnego zastosowano skalę AMSTAR-2 [24] – wszystko zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016.

Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny wiarygodności zostały przedstawione w rozdziale 15.2.

Na podstawie domen uwzględnionych w kwestionariuszu NICE, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. W przypadku większości badań jednoramiennych, uzyskały one 7/8 punktów, najwyższą ilość punktów (7/8) uzyskały badania Buchen 2005, Krause 2002, Ogawa 2024 oraz Widemann 2010, a najniższą ilość punktów (5/8) uzyskało badanie Widemann 1997. Najczęstsze zastrzeżenia raportowane w badaniach jednoramiennych dotyczyły braku informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów do badania, tj. na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy do badania włączano kolejno wszystkie kwalifikujące się osoby, które spełniały kryteria włączenia.

Na podstawie domen uwzględnionych w kwestionariuszu NOS współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 9 pkt. W przypadku większości badań, uzyskały one 6/9 pkt. Najwyższą ilość punktów uzyskało badanie Gupta 2025 (8/9), a najniższą ilość punktów (6/9) uzyskało badanie Christensen 2012, Garcia 2018, Medrano 2021, Scott 2015, Vila 2023. Najczęstsze zastrzeżenia raportowane w badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną dotyczyły różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów między grupami.

Odnalezione i analizowane badanie wtórne ocenione w kwestionariuszu AMSTAR-2 charakteryzuje się krytycznie niską jakością. Zastrzeżenia raportowane w badaniu dotyczyły braku określenia elementów PICO w pytaniu badawczym, brak przedstawienia predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań pierwotnych oraz braku wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem. Nie uzasadniono również wyboru badań włączonych do przeglądu oraz nie przedstawiono kompleksowej strategii wyszukiwania. Brak informacji czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych w odnalezionym badaniu wtórnym nie były przeprowadzone przez dwóch analityków, nie zastosowano również narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu oraz nie przedstawiono źródła finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych badań umieszczono w rozdziałach 15.3.-15.5. niniejszej analizy.

5. Ocena heterogeniczności odnalezionych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 14 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy. W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie charakterystyk badań z uwzględnieniem poszczególnych elementów podzielonych zgodnie ze strukturą PICOS.

5.1. Populacja

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji odnalezionych i włączonych do analizy badań.

Tabela 5. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy

Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)							
Badanie	Buchen 2005 [4]	Krause 2002 [5]	Ogawa 2024 [6]	Schwartz 2007 [7]	Svahn 2016 [8]	Widemann 1997 [9]	Widemann 2010 [10]
Kryteria włączenia	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX >10 µmol/L po 36 godz. lub >5 µmol/L po 42 godz., lub >3 µmol/L po 48 godz. po rozpoczęciu infuzji MTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: stężenie kreatyniny: przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy.	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX > 10 µmol/L przez ponad 36 godz. lub stężenie MTX > 5 µmol/L przez ponad 42 godz. lub stężenie MTX > 3 µmol/L przez ponad 48 godz. po rozpoczęciu infuzji MTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek:	Opóźniona eliminacja MTX: Badanie CPG2-PII: spełnione jedno z poniższych kryteriów i) do vii): (i) poziom MTX we krwi ≥50 µmol/L co najmniej 22 godz. po rozpoczęciu podawania MTX. (ii) poziom MTX we krwi ≥5 µmol/L co najmniej 40 godz. po rozpoczęciu podawania MTX. (iii) poziom MTX we krwi ≥2 µmol/L co najmniej 46 godz.	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX ≥ 5 µmol/L po 42 godz. od rozpoczęcia terapii MTX lub Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: stężenie kreatyniny ≥ 1,5-krotne górnej granicy normy i/lub skąpomocz (oliguria) występujące powyżej 42 godz. od rozpoczęcia terapii MTX.	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX >250 µmol/L w 24 godz. od rozpoczęcia podawania MTX, albo >30 µmol/L w 36 godz. od rozpoczęcia podawania MTX, albo >10 µmol/L w 42 godz. od rozpoczęcia podawania MTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: co najmniej 50% wzrost stężenia	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX ≥10 µmol/L po 42 godz. lub więcej od rozpoczęcia infuzji MTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: poziom kreatyniny ≥1,5 razy powyżej górnej granicy normy lub klirens kreatyniny ≤60 mL/min/m².	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX ≥ 10 µmol/L ≥ 42 godz. po rozpoczęciu infuzji HDMTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: stężenie kreatyniny ≥ 1,5 razy powyżej górnej granicy normy lub klirens kreatyniny ≤ 60 mL/min/m².

		stężenie kreatyniny przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy.	po rozpoczęciu podawania MTX. (iv) stężenie MTX we krwi $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ oraz objawy ostrej niewydolności nerek 40 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (v) stężenie MTX we krwi $\geq 0,4 \mu\text{mol/L}$ oraz objawy ostrej niewydolności nerek 46 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (vi) stężenie MTX we krwi $\geq 0,1 \mu\text{mol/L}$ (przy dawce MTX $1-3,5 \text{ g/m}^2$) 70 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (vii) stężenie MTX we krwi $\geq 0,3 \mu\text{mol/L}$ (przy dawce MTX $>3,5 \text{ g/m}^2$) 70 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: Badanie CPG2-P11:		kreatyniny od początku leczenia HDMTX.		
--	--	---	--	--	--	--	--

			poziom kreatyniny w surowicy wykazujący ponad 2-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed podaniem MTX lub wykazujący ponad 1,5-krotny wzrost przy ostatnich dwóch kolejnych pobraniach krwi, a także kontynuujący wzrost lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wartość obliczona lub rzeczywisty pomiar, dla obu) <70 mL/min.				
Charakterystyka wejściowa populacji	Wiek: mediana 15,4 (0,9; 71,8) lat. Płeć: 24 kobiety, 41 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: ALL (n=26), NHL (n=21), kostniakomięsak (n=12), guzy mózgu (n=3), chłoniak Hodgkina (n=2)	Wiek: mediana 55 (27; 61) lat. Płeć: 2 kobiety, 6 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: NHL/HD (n=5), guz mózgu (n=2), kostniakomięsak (n=1)	Wiek: Badanie CPG2-PII: mediana 15 (1; 75) lat. Płeć: Badanie CPG2-PII: 6 kobiet, 9 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: Badanie CPG2-PII: ALL (n=3), NHL (n=2), kostniakomięsak (n=9), inny (n=1).	Wiek: mediana 54 (18; 78) lat. Płeć: 11 kobiet, 32 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: ALL (n=13), chłoniak (n=12), guz mózgu (n=16), nowotwór zarodkowy (n=1), kostniakomięsak (n=1).	Wiek: mediana 8 (1-17,9) lat. Płeć: 20 kobiet, 27 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: r-komórkowa ALL (n=7), b-prekursorowa ALL (n=40).	Wiek: mediana 16 (0,3; 60) lat. Płeć: 8 kobiet, 12 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: kostniakomięsak (n=11), NHL (n=8), rak żołądka (n=1).	Wiek: 18 (0,3; 82) lat Płeć: 37 kobiet, 63 mężczyzn . Rodzaj nowotworu: kostniakomięsak (42), inne nowotwory (n=58), w tym NHL, ALL, rak żołądka, mięsak, rak piersi, reumatoidalne zapalenie stawów,

	oraz międzybłoniak opłucnej (n=1).						chłoniak Hodgkina i ostra białaczka szpikowa.
Badania kohortowe z grupą kontrolną							
Badanie	Demiralp 2019 [11]	Garcia 2018 [12]	Gupta 2025 [13]	Medrano 2021 [14]			
Kryteria włączenia	Opóźniona eliminacja MTX: toksyczne stężenia MTX. Nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem MTX w osoczu. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem kreatyniny w surowicy.	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX ≥ 3 $\mu\text{mol/L}$ co najmniej 42 godziny po chemioterapii. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: wzrost kreatyniny o co najmniej 50% po chemioterapii	Opóźniona eliminacja MTX: nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem MTX w osoczu. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: 1,5-krotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia MTX w porównaniu z wartością wyjściową.	Opóźniona eliminacja MTX: nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem MTX w osoczu. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem kreatyniny w surowicy.			
Charakterystyka wejściowa populacji	Wiek: Grupa GLU: 68,6 lat. Grupa dializy (+): 67,7 lat. Grupa dializy (+/-): 67,1 lat. Płeć: b.d. Rodzaj nowotworu: brak szczegółowy danych w podziale na grupy leczenia (głównie byli to pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka lub białaczki).	Wiek: 50,3 lat. Płeć: współczynnik płci M/K wynosi 1,9. Rodzaj nowotworu: 58% chłoniaków nieziarniczych (w tym 24% z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego) i 21% ALL, a także kostniakomięsak (16%), dwa przypadki choroby Waldenströma, jeden przypadek raka piersi z przerzutami i jeden mięsak mieloidalny	Wiek: Grupa GLU (+): mediana 64 (51; 71) lat. Grupa GLU (-): 64 (55; 71) lat. Płeć: Grupa GLU (+): 148 mężczyzn, 61 kobiet. Grupa GLU (-): 347 mężczyzn, 152 kobiet. Rodzaj nowotworu: Grupa GLU (+): guz mózgu (n=61), ALL (n=36), inny chłoniak lub białaczka (n=105), kostniakomięsak/inny guz lity (n=7). Grupa GLU (-):	Wiek: mediana 55 (39; 67) lat. Płeć: 180 kobiet, 288 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: ALL (n=126), NHL (n=342).			

			guz mózgu (n=206), ALL (n=41), inny chłoniak lub białaczka (n=236), kostniakomięsak/inny guz lity (n=16).	
Badania kohortowe bez grupy kontrolnej				
Badanie	Christensen 2012 [15]	Scott 2015 [16]	Vila 2023 [17]	
Kryteria włączenia	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX >50 µmol/L po 24 godz. od rozpoczęcia infuzji MTX (w przypadku pacjentów z kostniakomięsakami) lub stężenie MTX w surowicy >10 µmol/L po 24 godzinach od rozpoczęcia infuzji MTX (w przypadku pacjentów z innymi nowotworami). Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: pacjenci musieli doświadczyć ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. Nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem kreatyniny w surowicy.	Opóźniona eliminacja MTX: stężenie MTX >50 µmol/L po 24 godz. od rozpoczęcia infuzji MTX u pacjentów z kostniakomięsakami >10 µmol/L po 42 godzinach od rozpoczęcia infuzji MTX dla pozostałych pacjentów. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: stężenie kreatyniny w surowicy: ≥1,5 razy wartości wyjściowej.	Opóźniona eliminacja MTX: Nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem MTX w osoczu. Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: pacjenci musieli doświadczyć ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. Nie wskazano w kryteriach włączenia konkretnych parametrów związanych z poziomem kreatyniny w surowicy.	
Charakterystyka wejściowa populacji	Wiek: mediana 12,10 (4,1; 20,4) lat. Płeć: 6 kobiet, 14 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: kostniakomięsak (n=6), ALL (n=10), inny (n=4).	Wiek: mediana 11,7 (4,0-20,4) lat. Płeć: 18 mężczyzn, 8 kobiet. Rodzaj nowotworu: kostniakomięsak (n=10), ALL (n=12), inny (n=4).	Wiek: mediana 8,68 (3,3; 16,9) lat. Płeć: 7 kobiet, 8 mężczyzn. Rodzaj nowotworu: ALL (n=11), kostniakomięsak (n=2), białaczka z dojrzałych komórek B (n=1), pineoblastoma (n=1).	

skrót: MTX - metotreksat (ang. methotrexate); DME - opóźniona eliminacja MTX (ang. Delayed Methotrexate Elimination); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphocytic Leukemia); NHL - chłoniak nieziarniczy (ang. Non-Hodgkin Lymphoma); HD - chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma); AKI - ostre uszkodzenie nerek (ang. Acute Kidney Injury); LV – leukoworyna (ang. leucovorin); PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. Primary Central Nervous System Lymphoma); HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. high-dose methotrexate); CIR - klinicznie istotna redukcja (ang. Clinically Important Reduction)

Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia definiujących opóźnioną eliminację MTX oraz zaburzenia funkcji nerek należy podkreślić, że definicje te różnią się między badaniami. Stężenia MTX w osoczu, które były wyznacznikiem opóźnionej eliminacji MTX u włączanych pacjentów, przyjmowały różne wartości zależnie od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiaru stężenia MTX po rozpoczęciu infuzji. Progowe stężenia MTX związane z obecnością opóźnionej eliminacji MTX w określonych punktach czasowych nie zawsze były spójne między badaniami. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku wskaźników zaburzenia funkcji nerek, chociaż zazwyczaj w badaniach wskazywano na stężenia kreatyniny przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy, jednocześnie w wielu badaniach nie podawano norm stężenia kreatyniny we krwi, które mogą się nieznacznie różnić w zależności od laboratorium i kraju, w którym przeprowadzano badanie. Dodatkowo w przypadku niektórych badań nie wskazywano w kryteriach włączenia konkretnych poziomów MTX oraz wskaźników zaburzenia funkcji nerek, odpowiadających opóźnionej eliminacji MTX. Populacja w przedstawionych badaniach różni się również istotnie pod kątem wieku – mediana waha się od 8 do 68,6 lat, co wskazuje na szeroki zakres wiekowy u pacjentów włączanych do badań (z drugiej strony wiek nie ma znaczenia, jeśli profil bezpieczeństwa leku jest dobry, a lek działa przyczynowo i skutecznie niezależnie od wieku – w takim przypadku chodzi o ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa w podgrupach). Populacja w badaniach różni się również pod kątem udziału płci z przewagą mężczyzn w większości badań. W badaniach występuje również szeroka gama typów nowotworów, w tym najczęściej ALL, NHL/PCNSL, kostniakomięsa oraz pojedyncze przypadki guzów mózgu, raków żołądka i innych nieokreślonych. Badania obejmują również specyficzne przypadki, takie jak nowotwory zarodkowe, choroba Waldenströma, rak piersi z przerzutami, mięsak mieloidalny czy białaczka dojrzałych komórek B i pineoblastoma.

Biorąc pod uwagę powyższe, ostatecznie uznano, iż odnalezione badania cechują się znaczną heterogenicznością w aspekcie kryteriów włączenia i charakterystyki populacji, co uniemożliwia metaanalizę wyników.

5.2. Interwencja

Tabela 6. Zestawienie opisów interwencji stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych

Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)							
Badanie	Buchen 2005 [4]	Krause 2002 [5]	Ogawa 2024 [6]	Schwartz 2007 [7]	Svahn 2016 [8]	Widemann 1997 [9]	Widemann 2010 [10]
Stosowana interwencja	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV.	Badanie CPG2-PII: GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, diuretyki.	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna, nawadnianie	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna.

	LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.		LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.	LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.		dożylne, alkalizacja moczu.	
Liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych	N=65	N=8	Badanie CPG2-P11: N=15	N=43	N=47	N=20	N=100
Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (33-60). Liczba dawek: 1 dawka (n=55), 2 dawki (n=9), 3 dawki (n=1). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 52 (25-178).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (b.d. o odchyleniach od dawki przewidzianej w protokole). Liczba dawek: 1 dawka (n=6), 2 dawki (n=2). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 28,5 (20-59).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (b.d. o odchyleniach od dawki przewidzianej w protokole). Liczba dawek: Badanie CPG2-P11: 1 dawka (n=4), 2 dawki (n=9). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): b.d.	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 1 dawka: 50 (10–58), 2 dawka: 49 (41–53). Liczba dawek: 1 dawka (n=40), 2 dawki (n=3). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 1 dawka: 56 (27–176), 2 dawka: 74 (72–102).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (44,3; 53,5). Liczba dawek: 1 dawka (n=46 pacjentów; n=49 kursów HDMTX), 3 dawki (n=1 pacjent; n=1 kurs HDMTX). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 45 (32-82).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (b.d. o odchyleniach od dawki przewidzianej w protokole). Liczba dawek: 1 dawka (n=12), 2 dawki (n=2), 3 dawki (n=6). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 67 (22-294).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (b.d. o odchyleniach od dawki przewidzianej w protokole) Liczba dawek: 1 dawka (n=65), 2 dawki (n=28), 3 dawki (n=7). Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): Tymidyna (+): 96 (22-294) Tymidyna (-): 66 (22-192).
Badania kohortowe z grupą kontrolną							
Badanie	Demiralp 2019 [11]	Garcia 2018 [12]	Gupta 2025 [13]	Medrano 2021 [14]			
Stosowana interwencja	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące:			

	intensywne nawodnienie i alkalizacja moczu, część otrzymała dializę (4 z 30 pacjentów), jednak nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po GLU.	LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, transfuzje krwi.	LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, dializy (nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po GLU).	LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.
Liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych	Grupa GLU (+): n=30	nie podano dokładnej liczebności pacjentów w grupie GLU	Grupa GLU (+) n=209	nie podano dokładnej liczebności pacjentów w grupie GLU
Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): b.d. Liczba dawek: b.d. Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): b.d.	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): b.d. Liczba dawek: b.d. Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): >48.	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (43- 50). Liczba dawek: 1 dawka. Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (IQR): 54 (44-66).	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana, zakres): b.d. Liczba dawek: b.d. Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (dni), mediana (IQR): 2 (1-3).
Badania kohortowe bez grupy kontrolnej				
Badanie	Christensen 2012 [15]	Scott 2015 [16]	Vila 2023 [17]	
Stosowana interwencja	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.	GLU Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.	
Liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych	N=20	N=26	N=15	
Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 1 dawka: 51,6 (13,0-65,6). Liczba dawek: 1 dawka (n=16).	Dawka GLU (jednostek/kg) (mediana, zakres): 50,8 (13,0–90,1). Liczba dawek: 1 dawka.	Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres): 50 (b.d. o odchyleniach od dawki przewidzianej w protokole). Liczba dawek:	

	2 dawki (n=4), Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 1 dawka: 45,9 (26,3-95)	Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.), mediana (zakres): 44,5 (25,8–95).	1 dawka. Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (godz.): w ciągu 24 godz. (n=6), po 30 godz. (n=1), po 36 godz. (n=7), po 48 godz. (n=1).
--	--	--	--

skrót: MTX - metotreksat (ang. methotrexate); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); LV – leukoworyna (ang. leucovorin)

Analizując ocenianą interwencję, w każdym badaniu stosowano GLU, często w połączeniu z dodatkowym leczeniem towarzyszącym, takim jak leukoworyna (LV), nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu, diuretyki, tymidyna, dializy (nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po podaniu GLU). Liczebności pacjentów w poszczególnych badaniach interwencyjnych były bardzo zróżnicowane, od 8 (Krause 2002) do 100 pacjentów (Widemann 2010). W przypadku badań kohortowych liczba pacjentów, którzy otrzymywali GLU wynosiła od 15 (Vila 2023) do 209 pacjentów (Gupta 2025), w 2 badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną nie udało się ustalić dokładnej liczebności pacjentów w grupie GLU. Dawkowanie GLU były podobne w większości badań, z medianą około 50 jednostek/kg. Liczba dawek GLU różniła się w zależności od badania, od jednej do trzech dawek. Mediana czasu podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX również była zróżnicowana, od 24 (Vila 2023) do 96 godzin (Widemann 2010).

Biorąc pod uwagę powyższe, ostatecznie uznano, iż odnalezione badania cechują się nieznaczną heterogenicznością w aspekcie kryteriów związanych podaniem wnioskowanej interwencji GLU, w tym dawkowania, liczby podanych dawek oraz czasu podania od rozpoczęcia podawania MTX.

5.3. Komparator

Tabela 7. Zestawienie opisów komparatorów GLU stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach komparatora

Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)							
Badanie	Buchen 2005 [4]	Krause 2002 [5]	Ogawa 2024 [6]	Schwartz 2007 [7]	Svahn 2016 [8]	Widemann 1997 [9]	Widemann 2010 [10]
Stosowany komparator	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)	n.d. (badanie jednoramienne)

Badania kohortowe z grupą kontrolną				
Badanie	Demiralp 2019 [11]	Garcia 2018 [12]	Gupta 2025 [13]	Medrano 2021 [14]
Stosowane komparatory	Grupy kontrolne: grupa dializy (+): leczenie konwencjonalne uwzględniające dializy; grupa dializy (+/-): leczenie konwencjonalne z lub bez dializy.	Grupa kontrolna: grupa leczenia konwencjonalnego: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, transfuzje krwi, dializy.	Grupa kontrolna: grupa leczenia konwencjonalnego: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, dializy.	Grupa kontrolna: grupa leczenia konwencjonalnego: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, dializy.
Liczebności pacjentów w ramionach komparatora	Grupa dializy (+): (n=58); grupa dializy (+/-): (n=701).	nie podano dokładnej liczebności pacjentów w grupie leczenia konwencjonalnego	n=499	nie podano dokładnej liczebności pacjentów w grupie leczenia konwencjonalnego
Badania kohortowe bez grupy kontrolnej				
Badanie	Christensen 2012 [15]	Scott 2015 [16]	Vila 2023 [17]	
Stosowane komparatory	n.d.	n.d.	n.d.	
Liczebności pacjentów w ramionach komparatora	n.d.	n.d.	n.d.	

skrót: MTX - metotreksat (ang. methotrexate); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); LV – leukoworyna (ang. leucovorin)

Wśród włączonych badań, dla 4 podano informacje o grupie kontrolnej, w której stosowano leczenie konwencjonalne, tj. nawodnienie dożylne, alkalizacja moczu, leukoworyna, dializy, uznane za najlepszy standard opieki. Odnalezione badania z grupą kontrolną nie cechują się znaczną heterogenicznością w aspekcie komparatora, którym było leczenie konwencjonalne (BSC).

5.4. Efekty zdrowotne

Tabela 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w każdym z analizowanych badań

Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)							
Badanie	Buchen 2005 [4]	Krause 2002 [5]	Ogawa 2024 [6]	Schwartz 2007 [7]	Svahn 2016 [8]	Widemann 1997 [9]	Widemann 2010 [10]
Oceniane punkty końcowe	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.		Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.		Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.
	Redukcja stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.	Redukcja stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU.	Redukcja stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu.	Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu.
	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu.	Redukcja stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu.	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX.	Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od typu nowotworu.	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX.
	Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu.	Wskaźnik śmiertelności.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu w zależności od kolejnych dawek GLU.	Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu.	Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny.	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX.	Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny.
	Wskaźnik śmiertelności.		Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu.	Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny.	Wskaźnik śmiertelności.	Wskaźnik śmiertelności.	Wskaźnik śmiertelności.
	Profil bezpieczeństwa.		Wskaźnik śmiertelności.	Wskaźnik śmiertelności.		Profil bezpieczeństwa.	Profil bezpieczeństwa.
			Profil bezpieczeństwa.	Profil bezpieczeństwa.			

Badania kohortowe z grupą kontrolną				
Badanie	Demiralp 2019 [11]	Garcia 2018 [12]	Gupta 2025 [13]	Medrano 2021 [14]
Oceniane punkty końcowe	Długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU). Długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU. Wskaźnik śmiertelności szpitalnej. Wskaźnik śmiertelności szpitalnej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU. Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej. Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU. Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej. Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU.	Zmiany poziomu kreatyniny w surowicy w czasie.	Odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala. Czas do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni. Wskaźnik śmiertelności. Profil bezpieczeństwa.	Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego. Wskaźnik śmiertelności.

Badania kohortowe bez grupy kontrolnej			
Badanie	Christensen 2012 [15]	Scott 2015 [16]	Vila 2023 [17]
Oceniane punkty końcowe	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX. Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny. Wskaźnik śmiertelności.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od stosowanej dawki GLU. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu. Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny. Czas do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu.	Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX. Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny. Profil bezpieczeństwa.

skrót: MTX – metotreksat (ang. methotrexate); GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); LOS – długość pobytu w szpitalu (ang. Length Of Stay)

W tabeli powyżej przedstawiono zestawienie ocenianych punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania glukarpidazy. W przypadku punktów końcowych dotyczących skuteczności w tym redukcji stężenia MTX, wyniki z badań były przedstawiane w różnych odstępach czasu po podaniu glukarpidazy. W przypadku odsetka pacjentów, u których osiągnięto klinicznie istotną redukcję stężenia MTX, definicja CIR między badaniami nie zawsze była spójna oraz dostępne były niepełne wyniki dotyczące CIR. W przypadku punktów końcowych związanych z odsetkiem pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu po leczeniu glukarpidazą lub odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU również dostępne były niepełne wyniki. W przypadku wyników dotyczących poprawy funkcji nerek, odsetki pacjentów z redukcją poziomu kreatyniny podawane były w różnym czasie po rozpoczęciu terapii HDMTX. Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji oceniano w jednym badaniu Demiralp 2019. Dodatkowo w pojedynczych badaniach wyniki podawano w zależności od wieku, typu nowotworu, czy dawki GLU. Biorąc pod uwagę zróżnicowania w definicji i czasie pomiaru punktów końcowych oraz braki w raportowaniu pełnych wyników, można wnioskować o różnym sposobie raportowania wyników. W związku z powyższym, uznano, że istnieje znaczna heterogeniczność między odnalezionymi badaniami w aspekcie raportowanych efektów zdrowotnych.

5.5. Typ badania

Tabela 9. Zestawienie analizowanych badań w aspekcie ich zaprojektowania

Badania eksperymentalne jednoramienne (BAS, before & after studies)							
Badanie	Buchen 2005 [4]	Krause 2002 [5]	Ogawa 2024 [6]	Schwartz 2007 [7]	Svahn 2016 [8]	Widemann 1997 [9]	Widemann 2010 [10]
Typ badania	Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne	Otwarte, dwuośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne	Otwarte, wieloośrodkowe jednoramienne badania kliniczne	Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne	Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne	Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne	Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne
Badania kohortowe z grupą kontrolną							
Badanie	Demiralp 2019 [11]		Garcia 2018 [12]		Gupta 2025 [13]		Medrano 2021 [14]
Typ badania	Nierandomizowane z grupą kontrolną, wieloośrodkowe		Nierandomizowane z grupą kontrolną, wieloośrodkowe		Nierandomizowane z grupą kontrolną, wieloośrodkowe		Nierandomizowane z grupą kontrolną, jednoośrodkowe
Badania kohortowe bez grupy kontrolnej							
Badanie	Christensen 2012 [15]		Scott 2015 [16]		Vila 2023 [17]		
Typ badania	Bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe		Bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe		Bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe		

Odnalezione i włączone do analizy klinicznej badania to prospektywne eksperymentalne badania kliniczne oraz badania kohortowe, które można podzielić na nierandomizowane z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej.

6. Analiza jakościowa wyników

Z uwagi na znaczną heterogeniczność włączonych badań, szczególnie w zakresie kryteriów włączenia i charakterystyki populacji, kryteriów związanych podaniem wnioskowanej interwencji GLU, efektów zdrowotnych i typu włączonych badań (szczegóły przedstawiono w rozdziale 5. niniejszej analizy), nie zostały one poddane metaanalizie, a ekstrahowane wyniki z poszczególnych badań zostały opisane odrębnie. Dodatkowo ze względu na sporadyczne raportowanie zgonów związanych z toksycznością MTX oraz działań niepożądanych związanych z podaniem GLU, odstąpiono od metaanaliz wyników w zakresie bezpieczeństwa. Z uwagi na wysoką skuteczność GLU oraz rzadko występujące działania niepożądane wydaje się, że metaanalizy wyników badań o dużej heterogeniczności nie wpłynęłyby na wnioskowanie jakościowe.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z odnalezionych badań przeprowadzało trzech badaczy – dwóch badaczy ekstrahowało dane, natomiast trzeci sprawdzał dane pod względem ich poprawności. Dane ekstrahowano do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365) w oparciu o jednolity formularz obejmujący informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej Voraxaze (glukarpidaza), ekstrahowane z badań włączonych do opracowania, przedstawiono w sposób opisowy oraz dodatkowo w tabelach i w postaci wykresów, oddzielnie dla badań eksperymentalnych jednoramiennych i kohortowych. Zestawienie danych przedstawiono w formie umożliwiającej porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego.

W przypadku zmiennych ciągłych przedstawiono wyniki w postaci miar centralnych (mediana/ średnia) i mar rozrzutu (zakres/ odchylenie standardowe). W przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, w których stwierdzono wystąpienie określonego punktu końcowego. W przypadku porównawczej oceny efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (leczenie konwencjonalne) przedstawiono różnice między średnimi wynikami porównywalnych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

7. Analiza wyników badań pierwotnych – badania jednoramienne

7.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- + redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX;
- + CIR stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR;
- + ponowny wzrost stężenia (ang. rebound) MTX, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX;
- + kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX;
- + poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek;
- + śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX.

Analizując wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z oznaczeniami stężeń MTX i kreatyniny w badaniach, ich stężenia mierzono przy użyciu różnych metod laboratoryjnych, w tym za pomocą centralnych laboratoryjnych testów metodą chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej (HPLC) jak i za pomocą testów immunoenzymatycznych w ośrodkach lokalnych. Należy przy tym podkreślić, że w testach immunoenzymatycznych obserwuje się znaczną reaktywność krzyżową przeciwciał MTX z DAMPA, co powoduje przeszacowanie stężeń MTX w surowicy. Oznacza to, że testy immunoenzymatyczne mogą wykazywać wyższe stężenia MTX niż rzeczywiste i tym samym zakłócać wyniki dotyczące skuteczności GLU względem zdolności do obniżania stężeń MTX.

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie klinicznej dla leku Voraxaze, przedstawiano wyniki uzyskane na podstawie analizy HPLC, aby wyeliminować ryzyko zakłóceń uzyskanych wyników, co jest kluczowe w ocenie skuteczności GLU – odstępstwem od tego podejścia była sytuacja, w której nie określono jaką metodą oceniano próbki w badaniu lub jeśli testy immunoenzymatyczne były jedyną metodą pomiaru stężeń MTX w badaniu.

7.1.1. Redukcja stężenia MTX w osoczu

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na klirens MTX w osoczu poprzez ocenę zmniejszenia stężenia MTX w osoczu w zależności od czasu pomiaru MTX po podaniu GLU w porównaniu do wartości wyjściowej poziomu MTX mierzonej przed podaniem ocenianego leku. Dodatkowo przeanalizowano i uwzględniono wyniki dotyczące redukcji stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU, wieku pacjentów oraz typu nowotworu.

7.1.1.1. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU

Mediana/średnia procentowej redukcji stężenia MTX w badaniach wynosiła wyniosła 90%; 97-98,8%; 98,9-99,1%; 98,5%; 98,5%; 98,5%; 94,0%; 97,0% odpowiednio w czasie 5 minut, 15 minut, 20 minut, 30 minut, 60 minut, 120 minut, 24 godzin, 48 godzin od podania GLU. Oznacza to, że glukarpidaza

powodowała szybką i znaczną (co najmniej 90%) redukcję stężenia MTX w ciągu 5 minut od podania. Redukcja stężenia MTX utrzymywała się w czasie, gdzie w kolejnych punktach czasowych pomiaru obserwowano dalszą redukcję MTX – procentowa redukcja stężenia MTX wzrastała w kolejnych punktach czasowych i wynosiła w ostatnim dostępnym punkcie czasowym (48 godzin po podaniu GLU) 97%.

Należy również podkreślić, że nie stwierdzono znacznych różnic w uzyskanych wynikach w zależności od metody pomiaru MTX (ELISA/HPLC). W analizach zbiorczych badań jednoramiennych podanie GLU powodowało konsekwentnie szybką i trwałą redukcję stężenia MTX (mediana redukcji $\geq 97\%$) podczas każdej oceny po podaniu GLU (od 15 minut do 8 dni po podaniu). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

+ 5 minut po podaniu GLU:

Tabela 10. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 5 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Krause 2002 [5]	ELISA	GLU	11,75	1,9	5/8	90,0	71,0	94,0

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate)

+ 15 minut po podaniu GLU

Tabela 11. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 15 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Buchen 2005 [4]	HPLC	GLU	11,93	b.d.	65/65	97,0	73,0	99,0
Widemann 1997 [9]	HPLC	GLU	42,00	b.d.	18/18*	98,7	95,6	99,6
Widemann 2010 [10]	HPLC	GLU**	12,3	b.d.	36/36	98,8	86,1	99,5

*u 1 pacjenta z chłoniakiem nieziarniczym nie udało się dokładnie określić stężenia MTX w osoczu po 15 minutach od podania GLU, nie podano wyników dla 1 pacjenta z rakiem żołądka

**wyniki podano dla grupy tymidyna(-)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC – chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 20 minut po podaniu GLU:

Tabela 12. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 20 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana ($\mu\text{mol/L}$)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Średnia (%)	Min (%)	Max (%)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-P11	HPLC	GLU	51,0	<1,0*	13/13**	99,1	b.d.	b.d.

*wartość podana na podstawie odczytu z wykresu

**wykluczono dwóch pacjentów: jeden pacjent został zarejestrowany dwukrotnie – jego drugie zgłoszenie zostało wykluczone, jeden pacjent miał stężenie MTX poniżej 1 $\mu\text{mol/L}$ w momencie rejestracji, co wykluczyło go z analizy podstawowej.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ Zakres od 7 minut do 50 minut (mediana 15 minut) po podaniu GLU:

Tabela 13. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie do 50 minut (mediana 15 minut) po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Schwartz 2007 [7]	HPLC	GLU	5,1	0,1	24/43	>97	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 30 minut po podaniu GLU:

Tabela 14. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 30 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Buchen-2005 (EMA) [21]	HPLC	GLU	b.d.	0,1	30/65	98,5	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 60 minut po podaniu GLU:

Tabela 15. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 60 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Buchen-2005 (EMA) [21]	HPLC	GLU	b.d.	0,1	30/65	98,5	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 120 minut:

Tabela 16. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 120 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Buchen-2005 (EMA) [21]	HPLC	GLU	b.d.	0,1	30/65	98,5	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 6 godzin (zakres: od 1 godziny do 118 godzin):

Tabela 17. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 6 godzin (zakres: 1-18 godzin) po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Średnia (%)	Min (%)	Max (%)
Svahn 2016 [8]	HPLC	GLU	14,0	≤0,2	8/47	99,99	99,98	99,99

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 24 godziny po podaniu GLU:

Tabela 18. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 24 godziny po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Krause 2002 [5]	ELISA	GLU	11,75	0,64	6/8	94,0	38,0	95,5

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ 48 godzin po podaniu GLU:

Tabela 19. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 48 godziny po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie wartość MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Krause 2002 [5]	ELISA	GLU	11,75	0,64	8/8	97,0	76,5	99,0

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ Analiza zbiorcza, zakres od 15 minut do 8 dni:

Tabela 20. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie do 8 dni po podaniu GLU – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014]

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Widemann 2014 [20] [Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010]	do 15 minut po podaniu GLU							
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	136/156	≥95,0	b.d.	b.d.
	od 15 minut do 8. dnia							
	HPLC	GLU	b.d.	<0,54	138-26/156	≥97,0	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.1.2. Redukcja stężenia MTX w zależności od kolejnych dawek GLU

W większości badań przy opisie interwencji GLU wskazywano, że pacjenci, u których po podaniu GLU stężenie MTX w surowicy nadal wynosiło ≥ 1 $\mu\text{mol/L}$, mogli otrzymać dodatkowe dawki GLU. W badaniu Buchen 2005 pięciu z dziewięciu pacjentów z poziomem MTX o medianie $\mu\text{mol/L}$ (zakres: 3,1; 77,6 $\mu\text{mol/L}$) przed drugim wstrzyknięciem CPDG2 wykazało drugi spadek o medianie 26% (zakres: 5; 70%) w porównaniu do poziomów po pierwszej dawce. Należy podkreślić, że powyższe wyniki dotyczą pacjentów, którzy otrzymali dodatkową dawkę GLU, ponieważ ich stężenia MTX w surowicy określone metodami immunoenzymatycznymi pozostały wyższe niż 1 mmol/L po pierwszej dawce GLU – w publikacji nie przedstawiono liczby pacjentów, którzy otrzymali dodatkową dawkę GLU na podstawie odpowiednich pomiarów metodą HPLC. W badaniu Krause 2002 dwie osoby (25%), które miały stężenie MTX powyżej 2 $\mu\text{mol/L}$ po pierwszej dawce, otrzymały dodatkową dawkę GLU, co spowodowało u nich dalszą redukcję stężenia MTX < 1 $\mu\text{mol/L}$. W publikacji Ogawa 2024 cztery osoby otrzymały drugą dawkę GLU, która spowodowała, że u 2 pacjentów 24 godziny po podaniu GLU stwierdzono redukcję stężenia MTX < 1 $\mu\text{mol/L}$. W badaniu Schwartz 2007 trzech pacjentów otrzymał kolejną dawkę GLU, u których stężenie MTX spadło do 0,11 $\mu\text{mol/L}$ i 0,08 $\mu\text{mol/L}$ odpowiednio u dwóch pacjentów. W analizie zbiorczej badań jednoramiennych (Widemann 2014) dalszą redukcję stężenia MTX zaobserwowano u 8 z 45 pacjentów, u których stężenie MTX przed drugą dawką wynosiło > 1 $\mu\text{mol/L}$; zakres dalszej redukcji był różny (8; 97%). Podsumowując, w znacznej liczbie badań kolejna dawka GLU skutecznie obniżała stężenie MTX u większości pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Redukcja stężenia MTX (MTX) w zależności od kolejnych dawek GLU w badaniach jednoramiennych

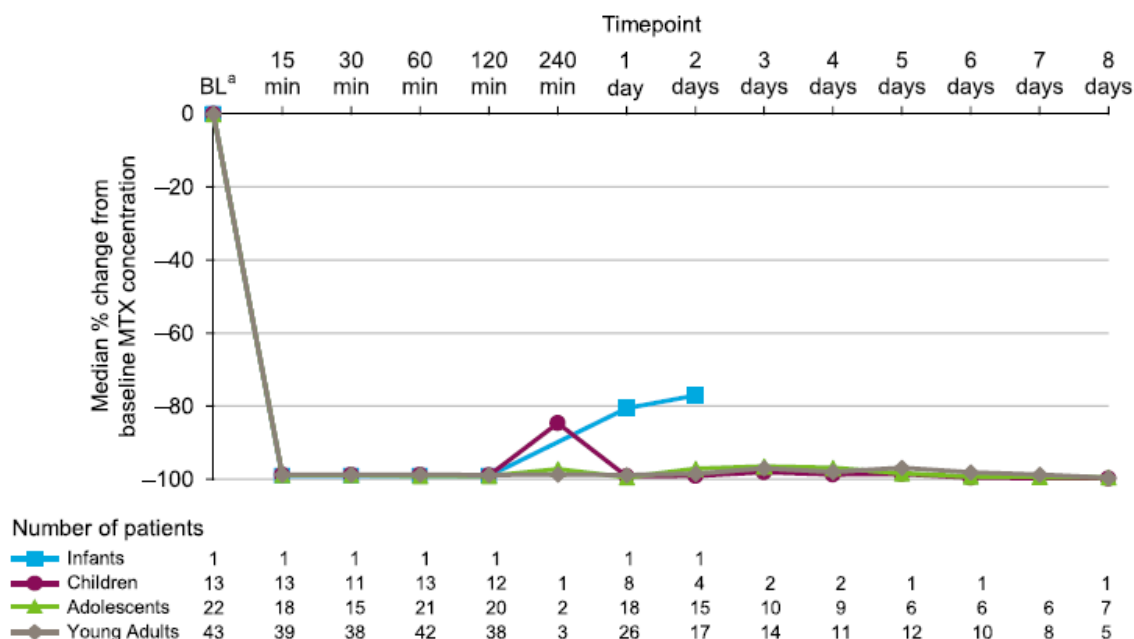
Publikacja	Metoda pomiaru	Liczba pacjentów otrzymujących kolejne dawki MTX, n (%)	Stężenie MTX przed drugą dawką	Liczba pacjentów z redukcją stężenia MTX po drugiej dawce
Buchen 2005 [4]	ELISA	9 (14)	Mediana 3,1-77,6 $\mu\text{mol/L}$	5 pacjentów (mediana spadku o 26%, zakres: 5; 70%)
Krause 2002 [5]	ELISA	2 (25)	> 2 $\mu\text{mol/L}$	2 pacjentów (dalsza redukcja stężenia MTX do < 1 $\mu\text{mol/L}$)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-PII	HPLC	4 (31)	-	2 pacjentów (stężenie MTX < 1 $\mu\text{mol/L}$ po 24 godzinach)
Schwartz 2007 [7]	HPLC	3 (12,5)	-	2 pacjentów (stężenie MTX spadło do 0,11 $\mu\text{mol/L}$ i 0,08 $\mu\text{mol/L}$)
Widemann 2014 [20] [Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010]	HPLC	45 (27%)	> 1 $\mu\text{mol/L}$	8 pacjentów (zakres dalszej redukcji: 8; 97%)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.1.3. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od wieku

W badaniu Janeway 2023 przedstawiono w podziale na poszczególne grupy wiekowe, procentową redukcję stężenia MTX w stosunku do wartości wyjściowej w określonych punktach czasowych (od ostatniego pomiaru przed podaniem GLU do maksymalnie 8 dni po podaniu GLU), wyrażoną jako mediana. Wyjściowe stężenia MTX w grupie noworodków (od 28 dni do poniżej 2 lat), dzieci (od 2 do poniżej 12 lat), młodzieży (od 12 do poniżej 15 lat) i młodych dorosłych (od 15 do poniżej 25 lat) wyniosły odpowiednio: 5,7; 283,0; 57,8; 36,4 $\mu\text{mol/L}$. W grupach dzieci, młodzieży i młodych dorosłych procentowa redukcja stężenia MTX w stosunku do wartości wyjściowej była wyższa niż 95% we wszystkich punktach czasowych po podaniu GLU (z wyjątkiem punktu czasowego 240 minut w grupie dzieci) i nastąpiła w ciągu pierwszych 15 minut po podaniu. U jednego noworodka procentowa redukcja stężenia MTX wyniosła 99,1% w ciągu pierwszych 15-120 minut po podaniu GLU, następnie w ciągu 1-2 dni stężenie MTX ponownie wzrosło, jednak redukcja MTX w porównaniu ze stężeniem przed podaniem GLU nadal się utrzymywała na poziomie 77,1%.

Wyniki te pokazują, że stosowanie glukarpidazy prowadzi do trwałej redukcji stężenia MTX niezależnie od grupy wiekowej i charakteryzuje się wysoką skutecznością w każdej z analizowanych grup. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2. Mediana procentowej zmiany stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych w czasie do 8 dni po podaniu GLU, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

skrót: BL – wartość wyjściowa (ang. baseline); MTX - metotreksat (ang. methotrexate)

7.1.1.4. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu

W badaniu Widemann 1997 analizowano wpływ podania GLU na redukcję stężenia MTX u pacjentów z różnymi typami nowotworów.

W przypadku pacjentów z kostniakomięsakiem, przed podaniem GLU mediana stężenia MTX wynosiła 89 $\mu\text{mol/L}$ (zakres: 2,4; 460 $\mu\text{mol/L}$). Po zastosowaniu GLU, mediana stężenia MTX spadła do 1,0 $\mu\text{mol/L}$ w ciągu 15 minut od podania GLU, co oznacza procentową redukcję na poziomie 98,9%.

Dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) oraz ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), przed podaniem GLU mediana stężenia MTX wynosiła 6,4 $\mu\text{mol/L}$ (zakres: 1,1; 145 $\mu\text{mol/L}$) w ciągu 15 minut od podania GLU. Po podaniu GLU, mediana stężenia MTX wynosiła <0,05 $\mu\text{mol/L}$, co przełożyło się na procentową redukcję wynoszącą 99,2%.

W przypadku pacjenta z rakiem żołądka, nie podano szczegółowych informacji dotyczących redukcji stężenia MTX po podaniu GLU. Podsumowując, wyniki te pokazują, że GLU była skuteczna w redukcji stężenia MTX 15 minut po podaniu GLU niezależnie od typu nowotworu, z wysoką skutecznością w każdej z analizowanych grup. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Widemann 1997 [9]	Kostniakomięsak							
	HPLC	GLU	89,0	1,0	11/11	98,9**	b.d.	b.d.
	NHL/ALL							
	HPLC	GLU	6,4	<0,05	7/7	99,2**	b.d.	b.d.

*u 1 pacjenta z chłoniakiem nieziarniczym nie udało się dokładnie określić stężenia MTX w osoczu po 15 minutach od podania GLU, nie podano wyników dla 1 pacjenta z rakiem żołądka

**obliczenia własne

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.2. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na klinicznie istotną redukcję MTX (CIR, ang. Clinically Important Reduction). W większości badań oceniano odsetek pacjentów, u których osiągnięto CIR zdefiniowaną jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce GLU $\leq 1 \mu\text{mol/L}$. W badaniu Ogawa 2024 CIR dodatkowo musiało utrzymywać się przez co najmniej 5 dni. Dodatkowo przeanalizowano i uwzględniono wyniki dotyczące odsetka pacjentów z CIR w zależności od typu nowotworu, wieku pacjentów oraz kolejnych dawek GLU.

7.1.2.1. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX różnił się między badaniami, najniższy odsetek pacjentów z CIR podano w analizie zbiorczej badań jednoramiennych, który wyniósł 44,2%, natomiast najwyższy CIR odnotowano w publikacji Ogawa 2024, gdzie CIR wyniósł 85,7%. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów z CIR wahał się między 44,2% a 76,9%. Oznacza to, że glukarpidaza wykazała wysoką skuteczność w redukcji stężenia MTX w osoczu krwi (spadek $\leq 1 \mu\text{mol/L}$) u znacznego odsetka pacjentów w badaniach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odsetek pacjentów z CIR w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	N	Odsetek pacjentów z CIR		
				n (%)	95% CI	
					Min (%)	Max (%)
Buchen 2005 (EMA) [21]	HPLC	GLU	30	20 (66,7)	49,0	81,0
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-PII	HPLC	GLU	13*	10 (76,9)	46,2	95,0

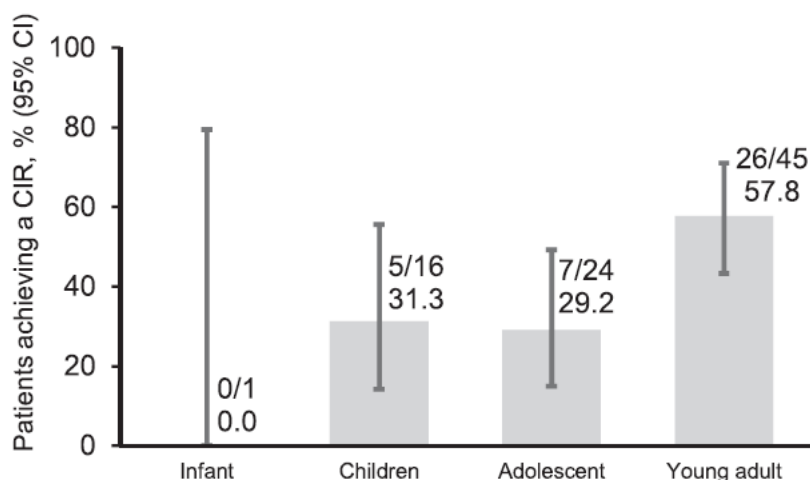
Schwartz 2007 (EMA) [21]	HPLC	GLU	28	24 (85,7)	68,5	94,3
Janeway 2023 [19]	HPLC	GLU	86	38 (44,2)	b.d.	b.d.
Widemann 2014 [20]	HPLC	GLU	140	83 (59,0)	51,0	67,0

*wykluczono dwóch pacjentów: jeden pacjent został zarejestrowany dwukrotnie – jego drugie zgłoszenie zostało wykluczone, jeden pacjent miał stężenie MTX poniżej 1 µmol/L w momencie rejestracji, co wykluczyło go z analizy podstawowej.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.2.2. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu w zależności od wieku

W badaniu Janeway 2023 przedstawiono odsetek pacjentów z CIR według grup wiekowych. W przypadku dzieci (od 2 do poniżej 12 lat) CIR osiągnęło 31,3% pacjentów. W populacji młodzieży (od 12 do poniżej 15 lat) CIR uzyskało 29,2% pacjentów. Odsetek pacjentów z CIR w populacji młodych dorosłych (od 15 do poniżej 25 lat) wynosił 57,8% pacjentów. W przypadku najmłodszej grupy noworodków (od 28 dni do poniżej 2 lat), do której włączono jednego pacjenta, nie uzyskano CIR. Analiza zbiorcza badań jednoramiennych wykazała, że w każdej grupie wiekowej (oprócz 1 noworodka) uzyskiwano CIR. Grupą wiekową, w której osiągnięto najwyższy odsetek pacjentów z CIR byli młodzi dorośli. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

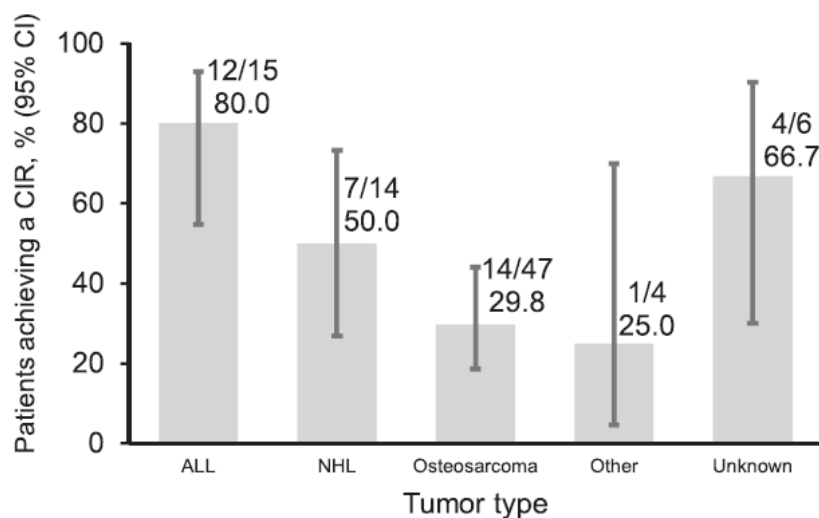


Wykres 3. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

skrót: CIR – klinicznie istotna redukcja (ang. clinically important reduction); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

7.1.2.3. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu w zależności od typu nowotworu

W badaniu Janeway 2023 przedstawiono odsetek pacjentów z CIR według typu nowotworu. W przypadku kostniakomięsaka CIR osiągnęło 29,8% pacjentów. W populacji pacjentów z ALL CIR uzyskało 80,0% pacjentów. Odsetek pacjentów z CIR w populacji pacjentów z NHL wynosił 50,0% pacjentów. Analiza zbiorcza badań jednoramiennych wykazała, że w każdej grupie nowotworów uzyskiwano CIR. Najwyższy odsetek pacjentów z CIR wykazano w grupie ALL. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 4. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w poszczególnych nowotworach, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

skrót: CIR – klinicznie istotna redukcja (ang. clinically important reduction); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

7.1.2.4. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu w zależności od kolejnych dawek GLU

W badaniu Ogawa 2024 przedstawiono odsetek pacjentów z CIR według liczby dawek GLU. W przypadku pacjentów, którzy przyjęli 1 dawkę GLU, CIR osiągnęło 88,9% pacjentów. W populacji, która stosowała 2 dawki GLU, CIR uzyskała połowa pacjentów. Analiza ta wykazała, że niezależnie od liczby dawek GLU, wysoki odsetek pacjentów uzyskiwał CIR. Klinicznie istotną redukcję częściej obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących 1 dawkę GLU, niż w grupie stosującej 2 dawki GLU. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z CIR w zależności od kolejnych dawek GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Liczba dawek	Metoda pomiaru	Interwencja	N	Odsetek pacjentów z CIR		
					n (%)	95% CI	
						Min (%)	Max (%)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-PII	1	HPLC	GLU	9	8 (88,9)	51,8	99,7
	2	HPLC	GLU	4	2 (50,0)	6,8	93,2

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.3. Ponowny wzrost stężenia MTX w osoczu

W badaniach gdzie wykazano spadek stężenia MTX po podaniu GLU, możliwe było również wystąpienie ponownego wzrostu stężenia MTX, tj. zjawiska odbicia (ang. rebound) w wyniku wyrównania stężeń między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu po leczeniu glukarpidazą. Dodatkowo przeanalizowano i uwzględniono wyniki dotyczące odsetka pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od wieku pacjentów i typu nowotworu.

7.1.3.1. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu

W badaniu Buchen 2005 odbicie stężenia MTX przy podaniu drugiej dawki GLU wystąpił u 10,3% pacjentów, mediana czasu do ponownego wzrostu MTX po podaniu GLU wynosiła 40,8 godzin. W publikacji Ogawa 2024 nie podano dokładnego odsetka pacjentów, u których wystąpił ponowny wzrost stężenia MTX, jednak z danych odczytanych z wykresów, które przedstawiono poniżej można stwierdzić, że mediana czasu do ponownego wzrostu MTX na podstawie pomiaru z laboratoriów centralnych metodą HPLC, w badaniu CPG2-PII wyniosła 48 godzin.

Analizując wykres z publikacji Ogawa 2024 (wykres 5.) należy podkreślić, że poziom MTX w osoczu w fazie odbicia był nadal znacznie niższy niż poziom MTX przed leczeniem glukarpidazą. W badaniu Schwartz 2007 u wszystkich ocenianych pacjentów nastąpił ponowny wzrost stężenia MTX po pierwszej dawce GLU, z najniższego poziomu (nadir) 0,1 $\mu\text{mol/L}$ (zakres 0,1–1 $\mu\text{mol/L}$) do 0,24 $\mu\text{mol/L}$ (zakres 0,1–14,8 $\mu\text{mol/L}$), a mediana czasu obserwacji do wystąpienia odbicia stężenia MTX wynosiła 105 godzin.

W przypadku badania Widemann 2010 niewielki wzrost stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU obserwowano u 30 z 75 (40%) pacjentów podlegających ocenie. Analizując dane z wykresu przedstawionego w badaniu Widemann 2010 (wykres 6.), u pacjentów po wystąpieniu odbicia stężenia MTX, jego poziom pozostawał mniejszy niż 10 $\mu\text{mol/L}$ przy szczytowym odbiciu.

W analizie zbiorczej Widemann 2014 nie podano szczegółowych wyników dotyczących odbicia stężenia MTX, jedynie podsumowano, że odbicie oceniano w 3 z 4 badań i odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX wynosił od 14% do 23%.

Podsumowując, odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU wynosił w badaniach od 10,3% do 100%. Mediana czasu do odbicia stężenia MTX po podaniu GLU mieściła się w zakresie 24–105 godzin. Należy przy tym podkreślić, że poziomy MTX w fazie odbicia były w badaniach nadal znacząco niższe niż początkowe poziomy MTX przed leczeniem GLU.

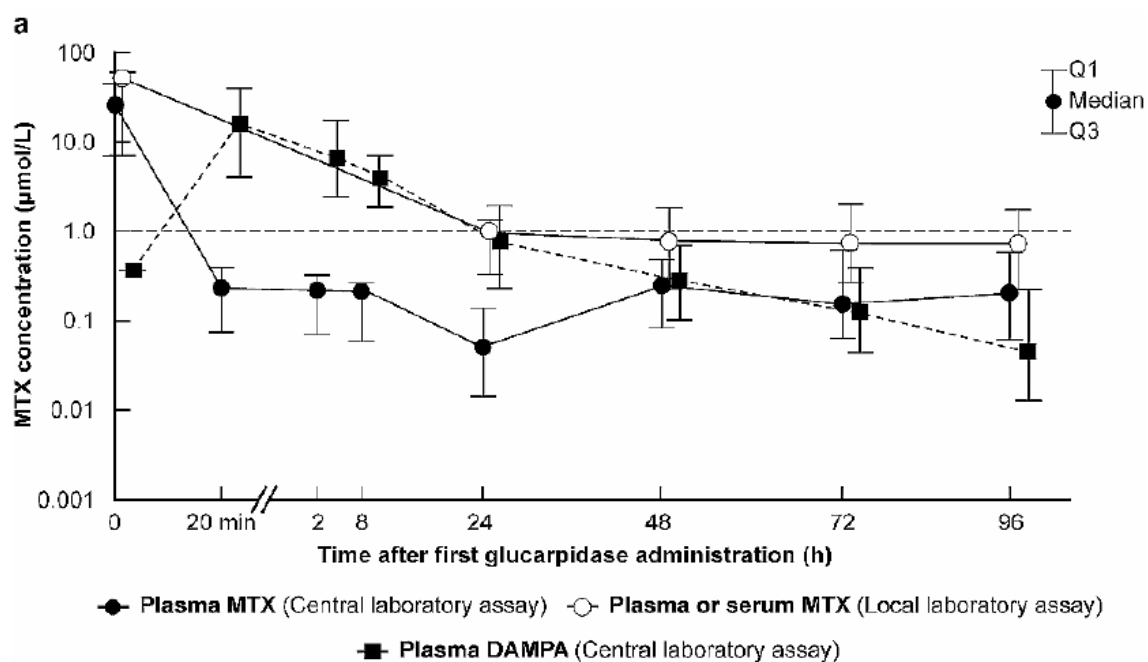
Tabela 25. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Liczba dawek GLU podczas wystąpienia odbicia stężenia MTX	Czas do wystąpienia a odbicia stężenia MTX po podaniu GLU (godziny), mediana	N	Odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX, n (%)
Buchen 2005 (EMA) [21]	ELISA	GLU	2	40,8	58	6 (10,3)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-PII	HPLC	GLU	b.d.	48,0*	13	b.d.
Schwartz 2007 [7]	HPLC	GLU	1	105	24	24 (100,0)
Widemann 2010 [10]	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	75**	30 (40,0)

*wartość podana na podstawie odczytu z wykresu

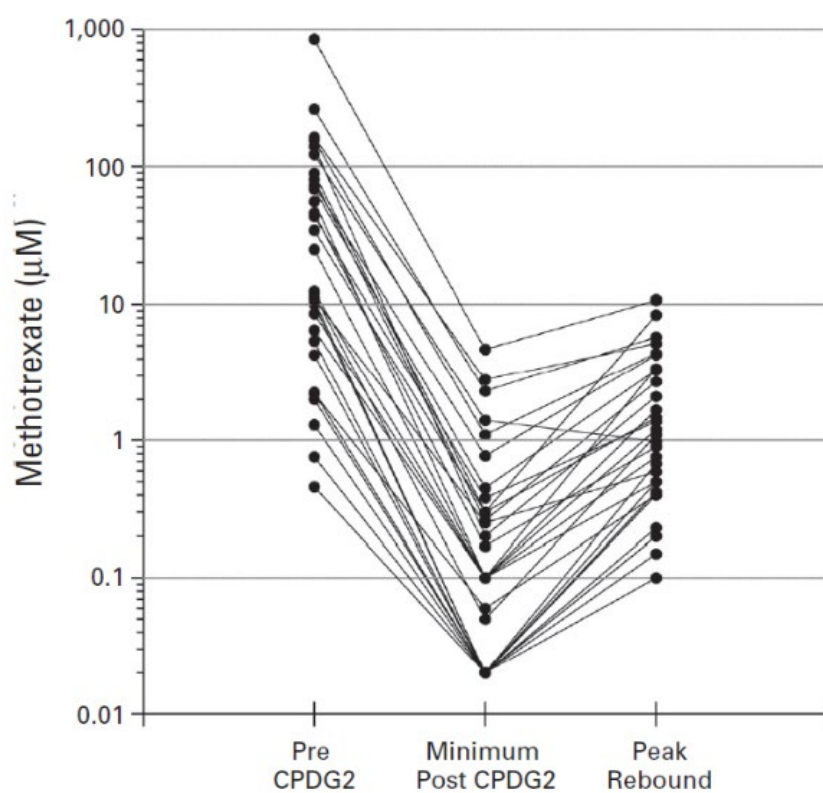
**dla grupy tymidyna (+) i tymidyna (-)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), HPLC – chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)



Wykres 5. Zmiany w stężeniu metotreksatu (MTX) badanym w laboratorium lokalnym oraz DAMPA i MTX badane w laboratorium centralnym (HPLC) odpowiednio w badaniach CPG2-P11 (a) [Ogawa 2024]

skrót: DAMPA – kwas 4-amino-4-deoksy-N10metylopterolowy; MTX – metotrekast (ang. methotrexate)



Wykres 6. Maksymalne zmniejszenie i wzrost odbicia stężenia MTX w osoczu po podaniu glukarpidazy [Widemann 2010]

skrót: CPDG2 – karboksypeptydaza G2 (ang. carboxypeptidase G2)

7.1.3.2. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od wieku

W badaniu Janeway 2023 przedstawiono w podziale na poszczególne grupy wiekowe, odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX. Odbicie zdefiniowano jako stężenie MTX po glukarpidazie które było >2 razy większe od najniższego stężenia MTX (nadir), gdzie różnica w stężeniu MTX między tymi dwiema wartościami wynosiła >1 µmol/L.

Ponowny wzrost stężenia MTX w przypadku dzieci (od 2 do poniżej 12 lat), młodzieży (od 12 do poniżej 15 lat) i młodych dorosłych (od 15 do poniżej 25 lat) wynosił odpowiednio: 25,0% pacjentów (3 z 12), 33,3% pacjentów (7 z 21) i 18,4% pacjentów (7 z 38). U jednego noworodka stężenie MTX ponownie wzrosło, jednak redukcja MTX w porównaniu ze stężeniem przed podaniem GLU nadal się utrzymywała na wysokim poziomie co zaobserwowano także w innych grupach wiekowych.

Analiza zbiorcza badań jednoramiennych wykazała, że w każdej grupie wiekowej obserwowano odbicie stężenia MTX, jednak poziomy MTX w fazie odbicia były nadal znacząco niższe niż początkowe poziomy MTX przed leczeniem GLU. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Liczba dawek GLU podczas wystąpienia odbicia stężenia MTX	Czas do wystąpienia odbicia stężenia MTX po podaniu GLU (godziny), mediana	N	Odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX, n (%)
Janeway 2023 [19]	Noworodki (≥28 dni do <2 lat)					
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	1	1 (100,0)
	Dzieci (≥2 do <12 lat)					
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	12	3 (25,0)
	Młodzież (≥12 do <15 lat)					
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	21	7 (33,3)
	Młodzi dorośli (≥15 do <25 lat)					
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	38	7 (18,4)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.3.3. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od typu nowotworu

W badaniu Widemann 1997 przedstawiono w podziale na poszczególne typy nowotworów, odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX. Ponowny wzrost stężenia MTX w przypadku kostniakomięsaka, NHL/ALL, raka żołądka, wynosił odpowiednio: 63,6% pacjentów (7 z 11), 62,5% pacjentów (5 z 8) i 100% pacjentów (1 z 1). Szczytowe odbicie stężenia MTX w kostniakomięsaku, NHL/ALL i raku żołądka wynosiło odpowiednio 1,7 µmol/L, 0,5 µmol/L oraz 0,7 µmol/L i nadal pozostawało na znacznie niższym poziomie w porównaniu ze stężeniem przed podaniem GLU. Podsumowując, w każdym typie nowotworu obserwowano odbicie stężenia MTX, jednak poziomy MTX w fazie odbicia były nadal znacząco niższe niż początkowe poziomy MTX przed leczeniem GLU. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Liczba dawek GLU podczas wystąpienia odbicia stężenia MTX	Czas do wystąpienia odbicia stężenia MTX po podaniu GLU (godziny), mediana	N	Odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX, n (%)
Widemann 1997 [9]	Kostniakomięsak					
	HPLC	GLU	1, 2	63	11	7 (63,6)
	NHL/ALL					
	HPLC	GLU	1, 3	53	8	5 (62,5)
	Rak żołądka					
	HPLC	GLU	2	83	1	1 (100,0)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

7.1.4. Kontynuacja leczenia HDMTX

Obniżenie i utrzymanie odpowiedniego stężenia MTX pozwalało w badaniach na kontynuowanie terapii HDMTX bez konieczności jej przerywania z powodu toksyczności. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU.

7.1.4.1. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX

W badaniu Svahn 2016 znaczna większość pacjentów (95,7%), którzy otrzymali GLU, kontynuowali leczenie HDMTX zgodnie z protokołem, wyjątek stanowił jeden pacjent, który otrzymał zmniejszoną dawkę MTX w kolejnych cyklach. W badaniu Widemann 1997 dodatkowe wlewy MTX podawano 4 do 9 tygodni po nefrotoksycznym cyklu MTX u pięciu pacjentów (25%) i były one dobrze tolerowane. U tych pacjentów nie wystąpił nawrót nefrotoksyczności. Jeden pacjent otrzymał pełną dawkę MTX, a u czterech pozostałych pacjentów dawkę MTX zmniejszono do 20-75% dawki przepisanej w protokole. W badaniu Widemann 2010 spośród 88 pacjentów, którzy przeżyli, 12 pacjentów (13,6%) otrzymało dodatkowe HDMTX po przywróceniu funkcji nerek, bez odnotowanych działań toksycznych. Mediana czasu do odzyskania funkcji nerek, zdefiniowanego jako normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, wynosiła 22 dni (zakres: 5; 77 dni). W badaniu nie podano szczegółowych danych dotyczących redukcji stężenia następnych dawek HDMTX. Podsumowując, glukarpidaza jest skuteczna w szybkim obniżaniu stężenia MTX co pozwala na kontynuowanie terapii HDMTX u 13,6-95,7% pacjentów w ciągu 5-77 dni bez wystąpienia u nich nawrotów toksyczności w trakcie kolejnych cykli leczenia HDMTX. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Czas do wznowienia leczenia HDMTX po podaniu GLU (dni), mediana (zakres)	N	Odsetek pacjentów z kontynuacją leczenia HDMTX, n (%)	Liczba pacjentów otrzymujących pełną dawkę HDMTX	Liczba pacjentów otrzymujących zredukowaną dawkę HDMTX
Svahn 2016 [8]	b.d.	47	45 (95,7)	44	1
Widemann 1997 [9]	b.d. (28-63)	20	5 (25)	1	4
Widemann 2010 [10]	22 (5-77)	88	12 (13,6)	b.d.	b.d.

Skróty: HDMTX - Wysokie dawki MTX (ang. High-dose Methotrexate)

7.1.5. Poprawa funkcji nerek

Kryterium zaburzenia czynności nerek stosowane w większości włączonych badań obejmowało stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) obowiązujące w danym ośrodku leczenia. Poprawa funkcji nerek została zdefiniowana w badaniach jako zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu GLU do $\leq 1,5$ krotności wartości wyjściowej czyli przywrócenie funkcji nerek i osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy (normalizacja) lub do stopnia 0 lub 1 według CTCAE.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na poprawę funkcji nerek, w tym odsetek pacjentów z redukcją i/lub normalizacją poziomu kreatyniny. Dodatkowo przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zmiany poziomu kreatyniny w surowicy w czasie przed i po podaniu GLU, w tym w zależności od wieku.

7.1.5.1. Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny

W badaniu Schwartz 2007 normalizacja stężenia kreatyniny dotyczyła 40 z 43 pacjentów (93%), w tym u 1 pacjenta stężenie kreatyniny w surowicy pozostało normalne, u 24 pacjentów wróciło do normy, a u 15 pacjentów poprawiło się po interwencji GLU. Mediana czasu do osiągnięcia redukcji stężenia kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX w poszczególnych grupach wynosiła od 12 do 36 dni.

W badaniu Svahn 2016 powrót funkcji nerek, zgłaszany z normalnym poziomem kreatyniny w surowicy osiągnięto we wszystkich zgłoszonych przypadkach (n=35). Mediana czas do normalizacji kreatyniny wynosił 16 dni.

W badaniu Widemann 2010 powrót funkcji nerek nastąpił po medianie 22 dni (zakres od 5 do 77 dni) u 70 pacjentów.

W badaniu Widemann 2014 spośród 410 pacjentów podlegających ocenie, u których po zastosowaniu dużych dawek metotreksatu wystąpiło stężenie kreatyniny w surowicy o nasileniu ≥ 2 . stopnia wg skali CTCAE i które w punkcie wyjściowym przed podaniem glukarpidazy utrzymywało się nadal na poziomie ≥ 2 . stopnia, u 262 pacjentów (63,9%) doszło do poprawy do 0. lub 1. stopnia.

Podsumowując, glukarpidaza charakteryzuje się wysoką skutecznością w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy u znacznego odsetka pacjentów (35-70%) w czasie 12,5-22 dni po rozpoczęciu terapii HDMTX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Czas do normalizacji poziomu kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX (dni), mediana (zakres)	N	Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny, n (%)
Schwartz 2007 [7]	HPLC	GLU	b.d. (12-36)	43	40 (93,0)
Svahn 2016 [8]	HPLC	GLU	16 (b.d.)	35	35 (100,0)
Widemann 2010 [10]	HPLC	GLU	22 (5-77)	100	70 (70,0)
Widemann 2014 [20] [Buchen 2005, Schwartz 2007,	HPLC	GLU	12,5 (b.d.)*	410	262 (63,9)

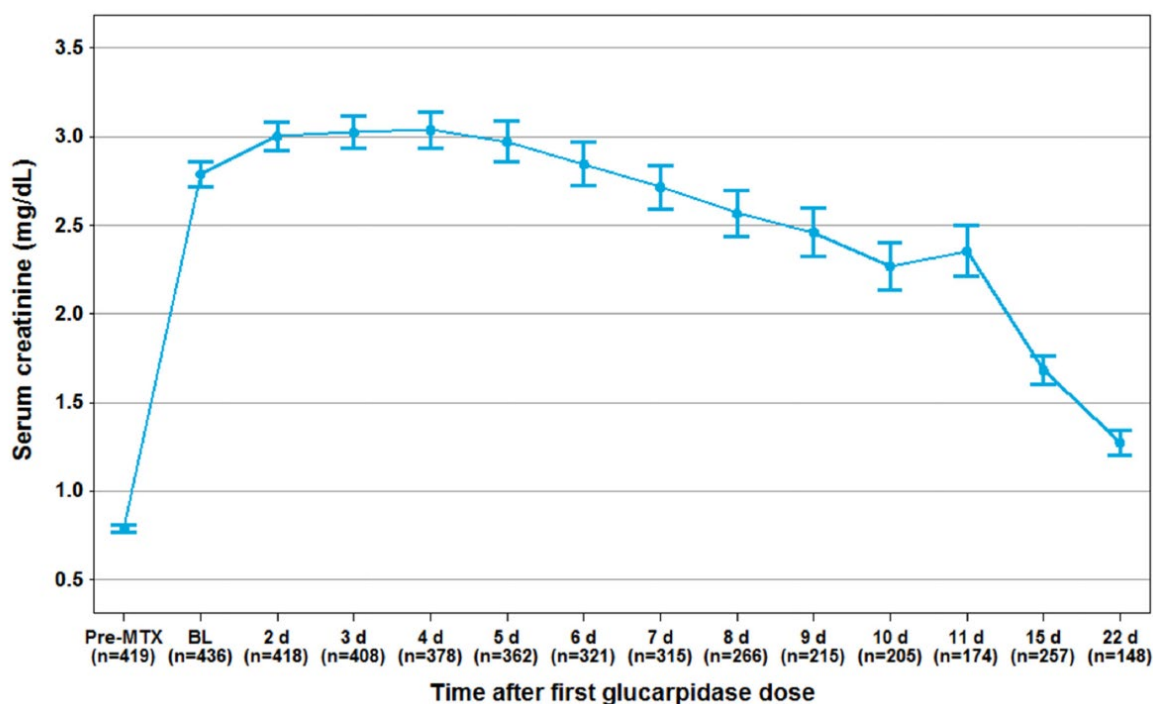
Widemann 1997, Widemann 2010]					
----------------------------------	--	--	--	--	--

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

*dla 258 pacjentów, dla których możliwe było obliczenie czasu do poprawy

7.1.5.2. Zmiany poziomu kreatyniny w surowicy w czasie

W analizie zbiorczej badań jednoramiennych Widemann 2014 oceniano zmiany stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów przed i po podaniu GLU. U pacjentów z dostępnymi pomiarami stężenia kreatyniny przed podaniem MTX (n=419) i przed podaniem GLU (n=436), średnie stężenie wzrosło 3,5-krotnie, z 0,79 mg/dL do 2,79 mg/dL. Po podaniu GLU średnie stężenie kreatyniny nadal rosnęło (dodatkowy wzrost o 0,24 mg/dL w ciągu 3 dni), a następnie zaczęło się obniżać. Średnie stężenie kreatyniny w dniu 22. (148 pacjentów z oceną) wynosiło 1,27 mg/dL. Wyniki dotyczące zmiany stężenia kreatyniny w surowicy w czasie, przedstawiono na wykresie 7. Dane z wykresu potwierdzają, że glukarpidaza wykazała wysoką skuteczność w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy w czasie do 22 dni po podaniu GLU.



Wykres 7. Średnie $\pm$ SD (odchylenie standardowe) stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów przed podaniem glukarpidazy (wartości wyjściowe) i po podaniu glukarpidazy – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014]

skrót: BL – wartość wyjściowa (ang. baseline); MTX – metotreksat (ang. methotrexate)

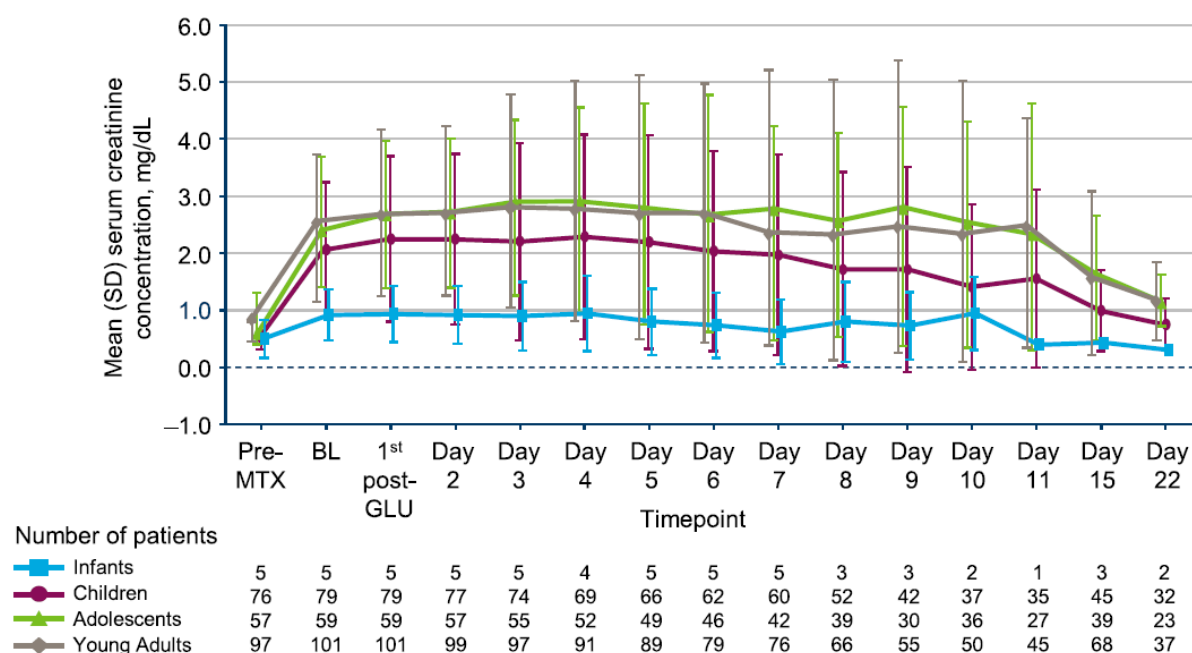
7.1.5.3. Zmiany poziomu kreatyniny w surowicy w czasie w zależności od wieku

W analizie bioczej badań jednoramiennych Janeway 2023 przedstawiono, w podziale na poszczególne grupy wiekowe, średnie stężenie kreatyniny w surowicy w określonych punktach czasowych (ostatni pomiar przed pierwszą dawką MTX do maksymalnie 22 dni po podaniu GLU). Populacja oceniana pod kątem czynności nerek obejmowała pacjentów z pomiarem kreatyniny w surowicy na początku badania oraz co najmniej jednym pomiarem po rozpoczęciu leczenia.

Powrót czynności nerek zdefiniowano w badaniu jako redukcję średniego stężenia kreatyniny w surowicy od wyjściowych poziomów kreatyniny przed pierwszą dawką GLU do 22 dnia po podaniu GLU. Redukcja średniego stężenia kreatyniny w surowicy wyniosła w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych odpowiednio: -1,16 mg/dL (SD 1,34), -1,15 mg/dL (SD 1,64), -1,15 mg/dL (SD 1,55). Nie podano redukcji średniego stężenia kreatyniny w surowicy w grupie noworodków, analizując wykres stężenie kreatyniny w tej grupie zmniejszyło się o ok. -0,6 mg/dL.

Wyniki te pokazują, że glukarpidaza jest skuteczna w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy do 22 dni po podaniu GLU, niezależnie od grupy wiekowej.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 8. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy według grup wiekowych w czasie (populacja oceniana pod względem czynności nerek) – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

skrót: BL – wartość wyjściowa (ang. baseline); GLU – glukarpidaza; MTX – metotreksat (ang. methotrexate); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

7.1.6. Śmiertelność

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zgonów spowodowanych zatruciem wysokimi dawkami MTX lub z przyczyn niezwiązanych z toksycznością MTX z w celu obliczenia wskaźnika śmiertelności.

7.1.6.1. Wskaźnik śmiertelności

W badaniu Buchen 2005, wśród 65 pacjentów, 4 pacjentów zmarło pomimo podania GLU. Przyczyny zgonów obejmowały ciężką mielosupresję i powikłania septyczne.

W badaniu Schwartz 2007 dziesięciu z czterdziestu trzech pacjentów (23%) zmarło z powodu powikłań związanych z terapią wysokimi dawkami MTX. Przyczyny zgonów obejmowały infekcje, mocznicę i drgawki, neurotoksyczność MTX oraz zapalenie otrzewnej z niewydolnością wielonarządową. Dodatkowo 9 pacjentów (21%) zmarło z przyczyn niezwiązanych z terapią HDMTX, takich jak: dalsza

chemioterapia, przeszczepienie komórek macierzystych, progresja choroby oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W badaniu Widemann 1997 spośród 20 pacjentów, 2 zmarło pomimo podania GLU, jeden z powodu utrzymującej się pancytopenii i powikłań płucnych, a u drugiego rozwinęło się ostre krwawienie z przewodu pokarmowego, pogorszenie funkcji nerek, rozwój wysięku opłucnowego i gorączka w obecności przedłużonej neutropenii.

W badaniu Widemann 2010 zgony odnotowano ogólnie u 12 ze 100 pacjentów, z których sześć uznano za bezpośrednio związane z toksycznością MTX. U tych pacjentów wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia, zapalenie błon śluzowych stopnia, posocznica i toksyczna martwica naskórka. Pozostałe sześć zgonów było spowodowane przede wszystkim szybkim postępem nowotworu.

W trzech badaniach jednoramiennych (Krause 2002, Ogawa 2024, Svahn 2016) nie odnotowano żadnych zgonów z powodu ostrej toksyczności MTX ani z przyczyn niezwiązanych z toksycznością MTX. Podsumowując, wskaźnik śmiertelności związanej z terapią HDMTX, w ramach której osiągnięto toksyczne poziomy MTX w osoczu u pacjentów włączonych do badań, wynosił w granicach 6,2-23%. W badaniach gdzie wyodrębniono zgony niezwiązane z toksycznością MTX, wskaźnik śmiertelności wynosił 6-21%. W żadnym badaniu nie wskazano na wystąpienie zgonów związanych z podawaniem GLU.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Wskaźnik śmiertelności w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Zgony związane z toksycznością MTX		Zgony niezwiązane z toksycznością MTX	
	N	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon, n (%)	N	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon, n (%)
Buchen 2005 [4]	65	4 (6,2)	65	0 (0,0)
Krause 2002 [5]	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-PII	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)
Schwartz 2007 [7]	43	10 (23,0)	43	9 (21,0)
Svahn 2016 [8]	47	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Widemann 1997 [9]	20	2 (10,0)	20	0 (0,0)
Widemann 2010 [10]	100	6 (6,0)	100	6 (6,0)

Skróty: MTX - metotreksat (ang. methotrexate)

7.1.6.2. Wskaźnik śmiertelności w zależności od wieku

W badaniu Janeway 2023 podano wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. adverse events) skutkujących zgonem w poszczególnych grupach wiekowych. W grupie noworodków (≥ 28 dni do < 2 lat) odnotowano jeden zgon (16,7%), w grupie dzieci (≥ 2 do < 12 lat) odnotowano 6 zgonów (7,2%), w grupie młodzieży (≥ 12 do < 15 lat) 2 zgony (3,0%), a w grupie młodych dorosłych (≥ 15 do < 25 lat) 9 zgonów (7,8%). Przyczyny zgonów obejmowały m.in. niewydolność wielonarządową, infekcje oraz zgony nieokreślone.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

Publikacja	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	
	N	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon, n (%)
Janeway 2023 [19]	Noworodki (≥28 dni do <2 lat)	
	6	1 (16,7)
	Dzieci (≥2 do <12 lat)	
	83	6 (7,2)
	Młodzież (≥12 do <15 lat)	
	67	2 (3,0)
	Młodzi dorośli (≥15 do <25 lat)	
	115	9 (7,8)

Zaprezentowane wyżej wyniki z badań jednoramiennych (eksperymentalne badania typu BAS) nie pozwalają na wnioskowanie ani o śmiertelności związanej z GLU, ani o śmiertelności w przebiegu uwzględnionych nowotworów wymagających leczenia HDMTX. W badaniach BAS w przypadku gdy pacjenci przeżywają, to stanowią sami dla siebie kontrolę. W przypadku, gdy część osób w próbie umiera, bez grupy kontrolnej nie ma możliwości oceny śmiertelności. Znacznie lepszych dowodów naukowych w zakresie oceny śmiertelności dostarczają badania eksperymentalne z grupą kontrolną. Oczywiście najlepszym źródłem oceny potencjału GLU w redukcji śmiertelności byłyby badania randomizowane (RCTs), których nie odnaleziono w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. W związku z tym o śmiertelności można wnioskować wyłącznie na podstawie badań pośrednich i modelowania.

7.2. Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia glukarpidazą, w tym działania niepożądane występujące po podaniu GLU lub zdarzenia niepożądane uznane za związane z podaniem GLU w poszczególnych badaniach.

Działania / zdarzenia niepożądane związane z podaniem GLU występowały zazwyczaj w pojedynczych przypadkach, częstość występowania toksyczności związanej z leczeniem GLU nie przekraczała 11%. Najczęściej występujące działanie/zdarzenie niepożądane w badaniach jednoramiennych to zaczerwienienie i drżenie.

Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z glukarpidazą w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Punkt końcowy	N	n (%)
Buchen 2005 [4]	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zaczerwienienie	65	2 (3,1)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: drżenie	65	1 (1,5)
Ogawa 2024 [6] - badanie CPG2-II	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: nadwrażliwość	15	1 (6,7)
Schwartz 2007 [7]	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: alergiczna reakcja skórna z świądem (stopień III)	43	1 (2,3)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: gorączka (stopień II).	43	1 (2,3)
Widemann 1997 [9]	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie ciepła	20	2 (10,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: mrowienie palców	20	1 (5,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie nacisku w głowie	20	1 (5,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zaczerwienienie	20	2 (10,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: drżenie	20	1 (5,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: minimalne pieczenie twarzy i kończyn	20	1 (5,0)
	Działanie niepożądane po podaniu GLU: plamisty wysyp na szyi	20	1 (5,0)
Widemann 2010 [10]	Działanie niepożądane po podaniu GLU: rumień twarzy	20	1 (5,0)
Widemann 2010 [10]	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: zaczerwienienie	100	2 (2,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: uczucie ciepła	100	2 (2,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: mrowienie palców	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: ucisk głowy	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: drętwienie i pieczenie wokół narządów rodnych	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: minimalne pieczenie twarzy i kończyn	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: drżenie	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: wysypka na szyi	100	1 (1,0)
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: rumień i świąd twarzy i nóg	100	1 (1,0)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

Poniżej przedstawiono wyniki z analizy zbiorczej badań jednoramiennych Widemann 2014. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z glukarpidazą była parestezja, która wystąpiła u 2% pacjentów. Powiązane zdarzenia podobne do parestezji, które wystąpiły, to uczucie pieczenia, zmniejszone czucie, parestezja jamy ustnej, uczucie pieczenia skóry i mrowienie, wszystkie wystąpiły u <1% pacjentów. Drugim najczęściej występującym zdarzeniem pojawiającym się w trakcie leczenia było zaczerwienienie, które wystąpiło u 1,8% pacjentów. Powiązane zdarzenia podobne do zaczerwienienia, które również wystąpiły, to uczucie gorąca, uderzenia gorąca i rumień, wszystkie wystąpiły u <1% pacjentów.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z glukarpidazą – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	n (%)	N
Widemann 2014 [20]	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: parestezja	b.d. (2,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: zaczerwienienie skóry	b.d. (1,8)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: uczucie pieczenia	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: zmniejszone czucie	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: mrowienie w ustach	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: uczucie pieczenia skóry	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: uczucie pełzania po skórze	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: uczucie gorąca	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: nagłe uczucie gorąca	b.d. (<1,0)	476
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: zaczerwienienie skóry	b.d. (<1,0)	476

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

Poniżej przedstawiono wyniki z analizy zbiorczej badań jednoramiennych Janeway 2023 w podziale na poszczególne grupy wiekowe. Działania niepożądane związane z leczeniem GLU wystąpiły u 7 z 83 dzieci (8,4%), 11 z 67 nastolatków (16,4%) oraz u 17 ze 115 młodych dorosłych (14,8%). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem była parestezja (uczucie mrowienia lub drętwienia), która pojawiła się u 3 nastolatków (4,5%) i 6 młodych dorosłych (5,2%). Żadne inne działanie niepożądane związane z leczeniem nie występowało u ≥5% pacjentów w żadnej grupie wiekowej. Działania niepożądane stopnia ≥3 i ≥4 związane z leczeniem występowały u mniej niż 5% pacjentów w każdej grupie wiekowej. W przypadku grupy noworodków nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem GLU.

Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z glukarpidazą w poszczególnych grupach wiekowych – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]

Badanie (publikacja)	Subpopulacja	Punkt końcowy	n (%)	N
Janeway 2023 [19]	Dzieci	Występowanie działań niepożądanych po podaniu GLU	7 (8,4)	83
	Dzieci	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 po podaniu GLU	3 (3,6)	83
	Dzieci	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 4 po podaniu GLU	3 (3,6)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie pieczenia	1 (1,2)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: ból głowy	2 (2,4)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zmniejszone czucie	2 (2,4)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: drżenie	1 (1,2)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: nudności	1 (1,2)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zmniejszenie poziomu hemoglobiny	2 (2,4)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zmniejszenie liczby płytek krwi	2 (2,4)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zmniejszenie liczby białych krwinek	2 (2,4)	83
	Dzieci	Działanie niepożądane po podaniu GLU: niedociśnienie	1 (1,2)	83
Janeway 2023 [19]	Młodzież	Występowanie działań niepożądanych po podaniu GLU	11 (16,4)	67
	Młodzież	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 po podaniu GLU	3 (4,5)	67
	Młodzież	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 4 po podaniu GLU	1 (1,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie parestezje	3 (4,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zaczerwienienie skóry	3 (4,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie gorąca	2 (3,0)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie pieczenia	1 (1,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: ból głowy	1 (1,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: drżenie	1 (1,5)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: wymioty	2 (3,0)	67
	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU: nadwrażliwość	1 (1,5)	67

	Młodzież	Działanie niepożądane po podaniu GLU niedociśnienie	1 (1,5)	67
Janeway 2023 [19]	Młodzi dorośli	Występowanie działań niepożądanych po podaniu GLU	17 (14,8)	115
	Młodzi dorośli	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 po podaniu GLU	3 (2,6)	115
	Młodzi dorośli	Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 4 po podaniu GLU	2 (1,7)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: parestezje	6 (5,2%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zaczerwienienie	3 (2,6%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie gorąca	2 (1,7%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: uczucie pieczenia	2 (1,7%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: ból głowy	1 (0,9%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: zmniejszone czucie	1 (0,9%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: drżenie	1 (0,9%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: nudności	1 (0,9%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: nadwrażliwość	1 (0,9%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: świąd	2 (1,7%)	115
	Młodzi dorośli	Działanie niepożądane po podaniu GLU: wysypka	2 (1,7%)	115

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase)

8. Analiza wyników badań pierwotnych – badania kohortowe

8.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- + redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX;
- + CIR stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR;
- + kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX,
- + poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego eGFR oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek;
- + wpływ na długość i przebieg hospitalizacji;
- + śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX.

Analizując wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z oznaczeniami stężeń MTX i kreatyniny w badaniach, ich stężenia mierzono przy użyciu różnych metod laboratoryjnych, w tym za pomocą centralnych laboratoryjnych testów metodą chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej (HPLC) jak i za pomocą testów immunoenzymatycznych w ośrodkach lokalnych. Należy przy tym podkreślić, że w testach ELISA obserwuje się znaczną reaktywność krzyżową przeciwciał MTX z kwasem 4-deoksy-4-amino-N10-metylo-pteroidowy (DAMPA) co powoduje przeszacowanie stężeń MTX w surowicy. Oznacza to, że testy ELISA mogą wykazywać wyższe stężenia MTX niż rzeczywiste i tym samym zakłócać wyniki dotyczące skuteczności GLU w obniżeniu stężeń MTX w badaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie klinicznej dla leku Voraxaze, przedstawiano wyniki uzyskane na podstawie analizy HPLC, aby wyeliminować ryzyko zakłóceń uzyskanych wyników co jest kluczowe w ocenie skuteczności GLU – odstępstwem od tego podejścia była sytuacja w której nie określono jaką metodą oceniano próbki w badaniu lub jeśli testy ELISA były jedyną metodą mierzenia stężeń MTX w badaniu.

8.1.1. Redukcja stężenia MTX w osoczu

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na klirens MTX w osoczu poprzez ocenę zmniejszenia stężenia MTX w osoczu w zależności od czasu pomiaru MTX po podaniu GLU w porównaniu do wartości wyjściowej poziomu MTX mierzonej przed podaniem ocenianego leku. Dodatkowo przeanalizowano i uwzględniono wyniki dotyczące redukcji stężenia MTX w zależności od stosowanej dawki GLU oraz typu nowotworu.

8.1.1.1. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od czasu pomiaru po podaniu GLU

Mediana procentowej redukcji stężenia MTX w badaniach wynosiła 92,6%, 99,6% i 99,0% wkrótce po podaniu GLU lub 3,5 godziny (zakres: 0,5; 22 godziny) od podania GLU.

W badaniach Christensen 2012 i Vila 2023 nie podano dokładnego czasu w jakim uzyskano średnią procentową redukcję stężenia MTX, jednak wskazano, że stężenie MTX po podaniu GLU mierzono wkrótce po jej podaniu co oznacza, że glukarpidaza powoduje szybką i znaczną (92,6-99,6%) redukcję

stężenia MTX. Na podstawie wyników z publikacji Scott 2015 procentowa redukcja stężenia MTX wynosiła przy medianie czasu 3,5 godziny (zakres: 0,5; 22 godziny) – 99,0%. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

+ pierwsze stężenie MTX po podaniu GLU (mierzone wkrótce po podaniu GLU):

Tabela 35. Procentowa redukcja stężenia MTX wkrótce po podaniu GLU w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Christensen 2012 [15]	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	6/6	99,6	99,2	99,9
Vila 2023 [17]	HPLC	GLU	63,2	3,44	15/15	92,6	77,5	99,42

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

+ mediana 3,5 godziny (zakres: 0,5; 22 godziny):

Tabela 36. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 3,5 godzin po podaniu GLU w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Scott 2015 [16]	HPLC	GLU	b.d.	0,75	14/14	99,0	77,2	100,0

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

8.1.1.2. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od stosowanej dawki GLU

W badaniu Scott 2015 oceniano skuteczność różnych dawek GLU w redukcji stężenia MTX. Mediana redukcji stężenia MTX, mierzona metodą HPLC, wynosiła 99,4% w obu grupach dawek. Zakres redukcji w grupie z niższymi dawkami (<50 jednostek/kg) wynosił od 98% do 100%, natomiast w grupie z wyższymi dawkami (≥50 jednostek/kg) wynosił od 77,2% do 100%. Wyniki te uzyskano w czasie od 0,5 do 22 godzin po podaniu GLU, przy medianie czasu wynoszącej 3,5 godziny.

Podsumowując, wyniki te pokazują, że glukarpidaza jest wysoce skuteczna w redukcji stężenia MTX niezależnie od dawki, z wysoką skutecznością w każdej z analizowanych grup.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od stosowanej dawki GLU w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Scott 2015 [16]	Dawka GLU <50 jednostek/kg							
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	4/4	99,4	98,0	100,0
	Dawka GLU ≥50 jednostek/kg							
	HPLC	GLU	b.d.	b.d.	10/10	99,4	77,2	100,0

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

8.1.1.3. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu

W badaniu Scott 2015 analizowano skuteczność GLU w redukcji stężenia MTX w zależności od typu nowotworu.

Pacjenci z kostniakomięsakami mieli medianę redukcji stężenia MTX wynoszącą 99,3%, z zakresem od 98,6% do 100%, mierzoną metodą HPLC. Pacjenci z ALL wykazywali medianę redukcji stężenia MTX wynoszącą 99,8%, z zakresem od 77,2% do 100%, również mierzoną metodą HPLC. W przypadku innych nowotworów nie podano mediany redukcji stężenia MTX. Wyniki te uzyskano w czasie od 0,5 do 22 godzin po podaniu GLU, przy medianie czasu wynoszącej 3,5 godziny. Podsumowując, glukarpidaza jest wysoce skuteczna w redukcji stężenia MTX niezależnie od typu nowotworu, z wysoką skutecznością w każdej z analizowanych grup.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Wyjściowe stężenie MTX, mediana (μmol/L)	Stężenie MTX po podaniu GLU, mediana (μmol/L)	n/N	Procentowa redukcja stężenia MTX		
						Mediana (%)	Min (%)	Max (%)
Scott 2015 [16]	Kostniakomięsak							
	HPLC	GLU	b.d.	1,4	4/4	99,3	98,6	100,0
	ALL							
	HPLC	GLU	b.d.	0,15	10/10	99,8	77,2	100,0

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

8.1.2. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na klinicznie istotną redukcję CIR. W większości badań oceniano odsetek pacjentów, u których osiągnięto CIR zdefiniowaną jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce GLU $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.

8.1.2.1. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX przedstawiony był w jednym badaniu kohortowym Vila 2023. Glukarpidaza wykazała wysoką skuteczność w redukcji stężenia MTX w osoczu krwi (spadek $\leq 1 \mu\text{mol/L}$) u 33% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z CIR w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	N	Odsetek pacjentów z CIR		
				n (%)	95% CI	
					Min (%)	Max (%)
Vila 2023 [17]	HPLC	GLU	15	5 (33,0)	b.d.	b.d.

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography); CIR– klinicznie istotna redukcja (ang. clinically important reduction)

8.1.3. Kontynuacja leczenia HDMTX

Obniżenie i utrzymanie odpowiedniego stężenia MTX pozwalało w badaniach na kontynuowanie terapii HDMTX bez konieczności jej przerywania z powodu toksyczności. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównawcze między grupą leczoną vs nieleczoną glukarpidazą, dotyczące prawdopodobieństwa ponownego podania MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji.

8.1.3.1. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX

W badaniu Christensen 2012 odsetek pacjentów zdolnych do kontynuacji terapii HDMTX wynosił 65% (13 z 20 pacjentów). Średni czas do wznowienia leczenia HDMTX wynosił 28 dni (zakres: 18; 70 dni). Dziewięciu pacjentów, którzy zostali ponownie poddani leczeniu, otrzymało zmniejszoną dawkę HDMTX (redukcja dawek wahała się od 50% do 75% zalecanej dawki), natomiast czterech pacjentów otrzymało pełną, zalecaną dawkę HDMTX podczas kursu bezpośrednio po glukarpidazie. Żaden z pacjentów nie wymagał ponownego zastosowania GLU w kolejnych kursach HDMTX z powodu nefrotoksyczności.

W badaniu Vila 2023 leczenie HDMTX kontynuowano u 11 pacjentów (**73,3%**), z czego u dziewięciu zastosowano zmniejszoną dawkę MTX. U żadnego z pacjentów w badaniu Vila 2023 nie wystąpiły nowe poważne działania niepożądane związane z MTX podczas kolejnych podań HDMTX.

Podsumowując, glukarpidaza jest wysoce skuteczna w szybkim obniżaniu stężenia MTX, co pozwoliło na kontynuowanie terapii HDMTX u znacznego odsetka (65-73,3%) pacjentów w ciągu 18-70 dni bez wystąpienia u nich nawrotów toksyczności w trakcie kolejnych cykli leczenia HDMTX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU w badaniach kohortowych

Publikacja	Czas do wznowienia leczenia HDMTX po podaniu GLU (dni), mediana (zakres)	N	Odsetek pacjentów z kontynuacją leczenia HDMTX, n (%)	Liczba pacjentów otrzymujących pełną dawkę HDMTX	Liczba pacjentów otrzymujących zredukowaną dawkę HDMTX
Christensen 2012 [15]	28 (18-70)	20	13 (65,0)	4	9
Vila 2023 [17]	b.d.	15	11 (73,3)		9

HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. high-dose methotrexate)

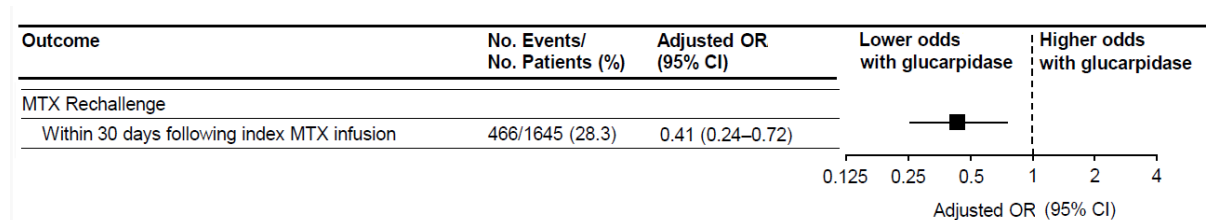
8.1.3.2. Ponowne podanie MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji

W badaniu Gupta 2025 jednym z punktów końcowych była ocena ponownego podania MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji (tzw. infuzji indeksowej). Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od tego, czy otrzymali glukarpidazę w ciągu czterech dni od rozpoczęcia leczenia MTX, czy też nie. Prawdopodobieństwo ponownego podania MTX w ciągu 30 dni było niższe u pacjentów leczonych GLU, skorygowany iloraz szans [aOR]: 0,41 (95% CI: 0,24; 0,72) w porównaniu do grupy nieotrzymującej GLU. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

W badaniu Gupta 2025 wykazano jednocześnie, że pacjenci leczeni glukarpidazą mieli wyższe prawdopodobieństwo powrotu czynności nerek oraz krótszy czas do powrotu czynności nerek w porównaniu z pacjentami nieleczonymi glukarpidazą.

Należy przy tym podkreślić, że stan kliniczny pacjentów różnił się znacząco między grupami badanymi. Pacjenci leczeni glukarpidazą częściej chorowali na nadciśnienie, cukrzycę oraz inne choroby współistniejące, częściej otrzymywali jednocześnie leki nefrotoksyczne, a także w grupie tej stwierdzano cięższy przebieg ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w porównaniu z pacjentami nieleczonymi glukarpidazą (w grupie GLU 66% pacjentów miało AKI stopnia 3., w grupie nieleczonej GLU było to odpowiednio 20,8% pacjentów, $p < 0,001$). Powyższe różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów mogły więc wpłynąć na decyzję o odroczeniu lub zmniejszeniu dawek HDMTX w celu uniknięcia dalszych powikłań.

Podsumowując wyniki badania Gupta 2025, chociaż glukarpidaza przyspieszała odzyskanie funkcji nerek, prawdopodobieństwo ponownego podania MTX w ciągu 30 dni było niższe u pacjentów leczonych GLU w porównaniu do grupy nieotrzymującej GLU. Należy jednak podkreślić, że decyzje dotyczące ponownego podania HDMTX mogły być bardziej złożone i zależeć od wielu innych czynników, w tym stanu klinicznego pacjenta, dlatego otrzymane wyniki dotyczące ponownego podania MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji należy interpretować z ostrożnością.



Wykres 9. Ponowne podanie MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji indeksowej u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą [Gupta 2025]

skrót: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MTX – metotreksat (ang. methotrexate); OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

8.1.4. Poprawa funkcji nerek

Kryterium zaburzenia czynności nerek stosowane w większości włączonych badań obejmowało stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) obowiązujące w danym ośrodku leczenia. Poprawa funkcji nerek została zdefiniowana w badaniach jako zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu GLU do $\leq 1,5$ krotności wartości wyjściowej czyli przywrócenie funkcji nerek i osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy (normalizacja). Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na poprawę funkcji nerek, w tym odsetek pacjentów z redukcją i/lub normalizacją poziomu kreatyniny. Przedstawiono również wyniki porównawcze, między grupą leczoną vs nieleczoną glukarpidazą, dotyczące prawdopodobieństwa odzyskania funkcji nerek przy wypisie ze szpitala.

Dostępne były także wyniki dotyczące czasu do przywrócenia funkcji nerek w zależności od nowotworu oraz wyniki porównawcze między grupą leczoną vs nieleczoną glukarpidazą związane z czasem do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni.

Dodatkowo uwzględniono wyniki dotyczące zmiany poziomu kreatyniny w czasie dla poszczególnych grup w zależności od przyjmowanego leczenia (leczenie GLU < 48 godzin od podania MTX, leczenie GLU > 48 godzin od podania MTX, leczenie konwencjonalne).

W ramach poprawy funkcji nerek przedstawiono również wyniki szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate) przed i po infuzji HDMTX w podziale na 2 grupy: grupę, która nie otrzymała leczenia glukarpidazą oraz grupę stosującą glukarpidazę.

8.1.4.1. Odsetek pacjentów z redukcją i normalizacją poziomu kreatyniny

W badaniu Christensen 2012 poprawa funkcji nerek, zdefiniowana jako powrót kreatyniny w surowicy do $\leq 1,5$ -krotności poziomu sprzed leczenia (poziomu wyjściowego), nastąpił po medianie 21 dni (zakres: 7-56 dni). W badaniu podano informację, że u wszystkich pacjentów wartości kreatyniny w surowicy powróciły do zakresu prawidłowego dla ich wieku przed ponownym podaniem HDMTX.

W badaniu Scott 2015 u wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie stężenie kreatyniny w surowicy powróciło do poziomu $\leq 1,5$ -krotne wartości wyjściowej. Mediana czas do powrotu funkcji nerek wynosiła 18 dni (zakres: 2-54 dni).

W badaniu Vila 2023 mediana szczytowego stężenia kreatyniny podczas epizodu u tych pacjentów wynosiła 1,22 mg/dl (zakres: 0,68; 2,01 mg/dl), ze średnim wzrostem w stosunku do wartości początkowej wynoszącym 313% (zakres: 186-650%). U wszystkich pacjentów czynność nerek uległa normalizacji po ustąpieniu epizodu toksyczności związanej z MTX. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowując, glukarpidaza jest wysoce skuteczna w redukcji stężenia i normalizacji poziomu kreatyniny w surowicy w ciągu 18-21 dni po rozpoczęciu terapii HDMTX.

Tabela 41. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny w badaniach kohortowych

Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	Czas do normalizacji poziomu kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX (dni), mediana (zakres)	N	Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny, n (%)
Christensen 2012 [15]	HPLC	GLU	21 (7-56)	20	20 (100,0)
Scott 2015 [16]	HPLC	GLU	18 (2-54)	14	14 (100,0)
Vila 2023 [17]	HPLC	GLU	b.d.	15	15 (100,0)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), HDMTX – wysokie dawki metotreksatu (ang. high-dose methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

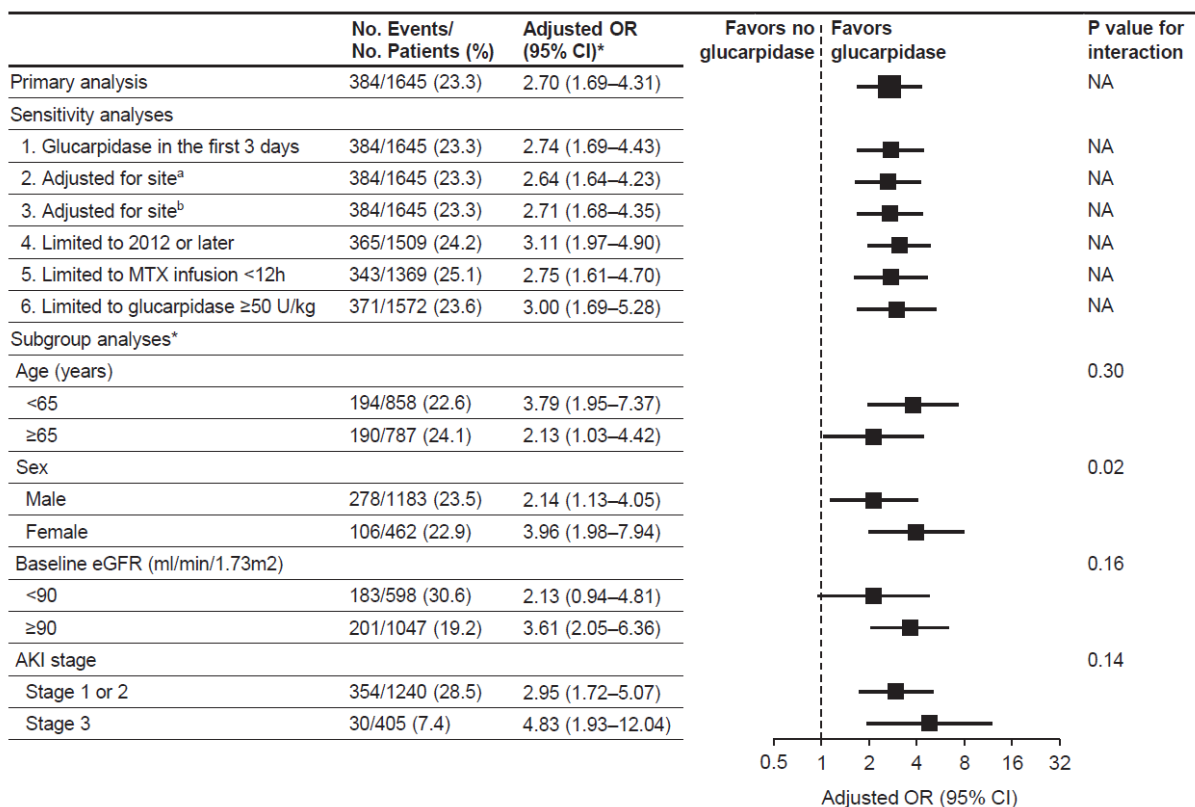
8.1.4.2. Odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala

W badaniu Gupta 2025 głównym punktem końcowym było odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala, zdefiniowane jako przeżycie do wypisu ze szpitala bez zależności od terapii nerkozastępczej oraz z poziomem kreatyniny w surowicy (SCr) $< 1,5$ -krotności wartości wyjściowej. W analizie pierwotnej, pacjenci leczeni GLU mieli wyższe skorygowane szanse na odzyskanie funkcji nerek w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU, **skorygowany iloraz szans [aOR]: 2,70 (95% CI: 1,69; 4,31)**.

Wyniki były zbliżone do analizy pierwotnej we wszystkich analizach wrażliwości, w tym po ograniczeniu leczenia glukarpidazą do przypadków, w których podano ją w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia MTX, po dostosowaniu do miejsca leczenia oraz po ograniczeniu analizy do pacjentów leczonych w 2012 roku lub później, tych którzy otrzymali infuzję MTX trwającą < 12 godzin, oraz tych, którzy otrzymali glukarpidazę w dawce ≥ 50 jednostek/kg.

W analizach podgrup, jedynie w przypadku płci osiągnięto istotną statystycznie różnicę i wykazano, że korzyść z zastosowania GLU była większa u kobiet niż u mężczyzn ($p = 0,02$).

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 10. Odzyskanie funkcji nerek u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą
[Gupta 2025]

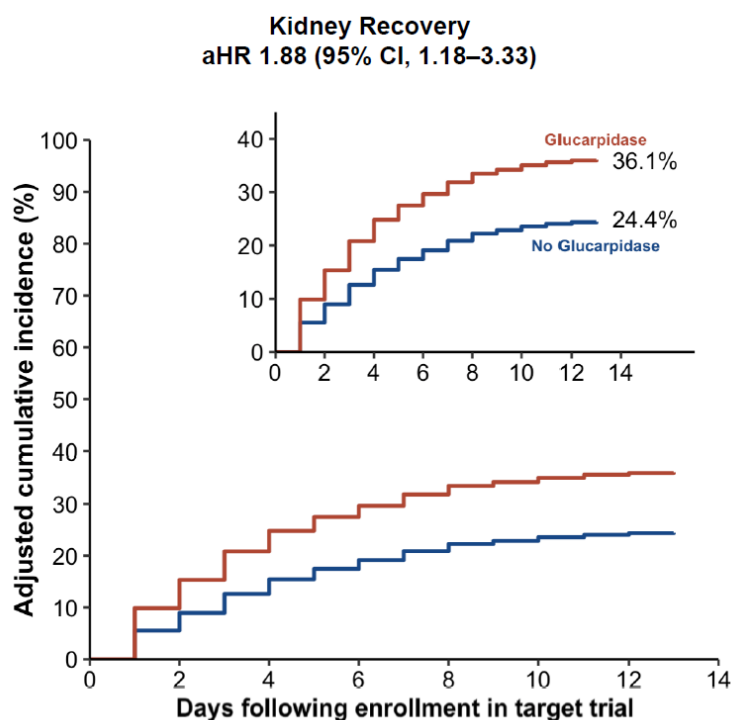
Współczynniki szans (OR): Współczynniki szans w wykresie forest-plot dla analizy głównej, analizy wrażliwości i analizy podgrup są skorygowane o dane demograficzne (wiek i płeć), wskaźnik masy ciała (BMI), choroby współistniejące (nadciśnienie i cukrzyca), wyjściowy eGFR, rodzaj nowotworu, dane dotyczące leczenia MTX (dawka, czas trwania infuzji, podanie w profilaktyce OUN vs. leczenie), poziomy MTX w osoczu po 24 godzinach, pH moczu, całkowita ilość płynów dożylnych i leukoworyny podanych do dnia przypisania leczenia oraz zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (dzień leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w dniu 0).

Dalsze dostosowania: a) Dalsze dostosowanie do miejsca jako efekt losowy. b) Dalsze dostosowanie do miejsca zgodnie z prawdopodobieństwem przepisywania glukarpidazy.

skrót: AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); eGFR – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); h – godziny (ang. hours); MTX – metotreksat (ang. methotrexate); NA – nie dotyczy (ang. not applicable); OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

8.1.4.3. Czas do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni

W badaniu Gupta 2025 oceniano czas do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni, zdefiniowany jako spadek poziomu kreatyniny w surowicy (SCr) do <1,5-krotności wartości wyjściowej, bez konieczności stosowania terapii nerkozastępczej (KRT). Analiza czasu do zdarzenia rozpoczęła się w dniu, w którym pacjent wszedł do docelowego badania. U pacjentów leczonych GLU skorygowany skumulowany odsetek przypadków odzyskania funkcji nerek w określonym czasie wyniósł 36,1%, podczas gdy w grupie nieleczonej glukarpidazą wyniósł 24,4%. Pacjenci leczeni glukarpidazą odzyskiwali funkcję nerek szybciej niż pacjenci nieleczeni glukarpidazą, **skorygowany współczynnik hazardu [aHR]: 1,88 (95% CI: 1,18; 3,33)**. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 11. Czas do odzyskania funkcji nerek u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą [Gupta 2025]

Krzywa Kaplana-Meiera: Rycina przedstawia skorygowaną krzywą Kaplana-Meiera, pokazującą czas do odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni po wystąpieniu AKI wywołanego MTXem (MTX-AKI).

Zmienne uwzględnione w analizie: Krzywa Kaplana-Meiera jest skorygowana o zmienne obejmujące dane demograficzne (wiek i płeć), wskaźnik masy ciała (BMI), choroby współistniejące (nadciśnienie i cukrzyca), wyjściowy eGFR, rodzaj nowotworu, dane dotyczące leczenia MTX (dawka, czas trwania infuzji, podanie w profilaktyce OUN vs. leczenie), poziomy MTX w osoczu po 24 godzinach, pH moczu, całkowita ilość płynów dożylnych i leukoworyny podanych do dnia przypisania leczenia oraz zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (dzień leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w dniu 0).

Skróty: aHR – skorygowany współczynnik hazardu (ang. adjusted hazard ratio)

8.1.4.4. Czas do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu

W badaniu Scott 2015 analizowano skuteczność GLU w poprawie funkcji nerek, w tym czas do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu. Pacjenci z kostniakomięśakiem mieli medianę czasu do przywrócenia funkcji nerek wynoszącą 17 dni, z zakresem od 2 do 28 dni. Pacjenci z ALL wykazywali medianę czasu do przywrócenia funkcji nerek wynoszącą 23 dni, z zakresem od 6 do 54 dni. W przypadku innych nowotworów mediana czasu do przywrócenia funkcji nerek wynosiła 16 dni, zakres od 4 do 40 dni.

Na podstawie jednego badania o ograniczonej wiarygodności i małej próbie badanej, nie można wyciągnąć wniosku o istnieniu różnic w czasie do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Czas do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu w jednym z badań kohortowych

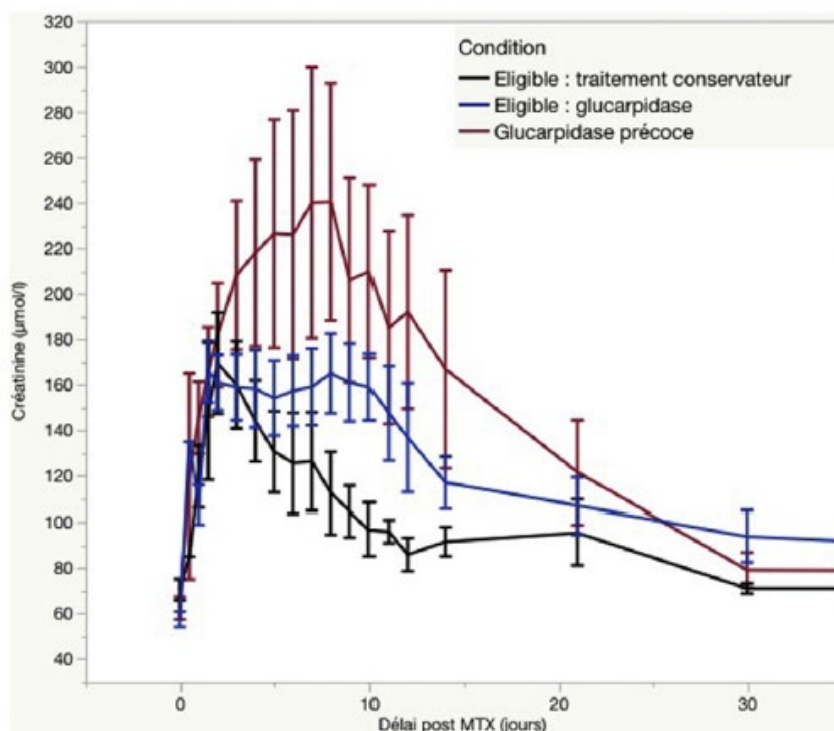
Publikacja	Metoda pomiaru	Interwencja	N	Czas do normalizacji poziomu kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX (dni), mediana (zakres)
Scott 2015 [16]	Kostniakomięsak			
	HPLC	GLU	10	17 (2-28)
	ALL			
	HPLC	GLU	12	23 (6-54)
	Inne nowotwory			
	HPLC	GLU	4	16 (4-40)

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), MTX - metotreksat (ang. methotrexate), HPLC - chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. high pressure liquid chromatography)

8.1.4.5. Zmiany poziomu kreatyniny w surowicy w czasie

W badaniu Garcia 2018 przedstawiono zmiany stężenia kreatyniny w czasie u pacjentów leczonych wysokimi dawkami MTX w podziale na 3 grupy: grupę kwalifikującą się do leczenia zachowawczego (pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do leczenia GLU), grupę kwalifikującą się do leczenia GLU po 48 godzinach od podania MTX (pacjenci z MTX >10 $\mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od podania MTX lub >3 $\mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach z towarzyszącym AKI oraz grupę kwalifikującą się do leczenia GLU wcześniej niż 48 godzin od podania MTX (z powodu bardzo wysokiego stężenia MTX lub szybkiego wystąpienia AKI). Analizując dane z wykresu umieszczonego poniżej, w grupie kwalifikującej się do leczenia zachowawczego następował początkowy wzrost stężenia kreatyniny obserwowany do około 4. dnia po podaniu MTX. Następnie wartości zaczynały stopniowo spadać aż do około 11. dnia, kiedy kreatynina wróciła do wartości zbliżonych do początkowych i ustabilizowała się poniżej 140 $\mu\text{mol/L}$. W grupie kwalifikującej się do leczenia GLU po 48 godzinach również zaobserwowano wzrost kreatyniny do około 4. dnia, ale wartości maksymalne były nieco wyższe niż w grupie zachowawczej. Spadek kreatyniny następował od około 5. dnia. Po około 20-30 dniach wartości kreatyniny były podobne do grupy zachowawczej, jednak przez dłuższy czas utrzymywały się na wyższym poziomie. W przypadku grupy kwalifikującej się do leczenia GLU wcześniej, grupa ta wykazywała najwyższy wzrost stężenia kreatyniny – szczyt nawet ponad 280 $\mu\text{mol/L}$, osiągnięty w okolicach 5. dnia. Powrót do wartości wyjściowych następował w okolicach 30. dnia.

Wyniki między grupami należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ wyjściowe charakterystyki pacjentów różniły się w badanych grupach. Pacjenci otrzymujący GLU poniżej 48 godzin od podania MTX mieli najcięższy stan kliniczny (szybka niewydolność nerek i bardzo wysokie poziomy MTX). Analizując osobno wyniki dla poszczególnych grup, glukarpidaza podana przed 48. godziną jak i po 48 godzinach, wykazuje wysoką skuteczność w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy w czasie 30 dni po podaniu MTX, porównywalną do grupy leczenia konwencjonalnego, gdzie stężenia MTX nie osiągnęły odpowiednio wysokich poziomów przy zakwalifikować pacjentów do terapii GLU.



Wykres 12. Stężenie kreatyniny w surowicy według badanych grup w czasie [Garcia 2018]

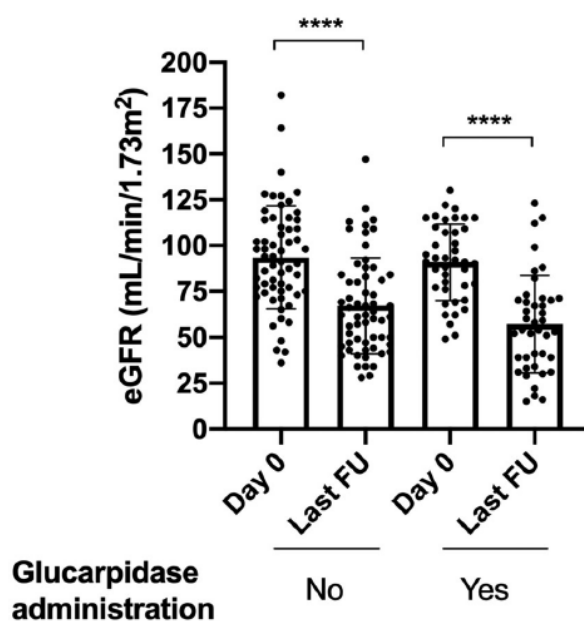
skrót: MTX – metotreksat (ang. methotrexate)

8.1.4.6. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego

W badaniu Medrano 2021 szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego eGFR przed i po infuzji HDMTX w podziale na 2 grupy: grupę, która nie otrzymała leczenia glukarpidazą oraz grupę stosującą glukarpidazę. Analizując dane z wykresu umieszczonego poniżej, w obu grupach zaobserwowano istotne ($p < 0,0001$) pogorszenie funkcji nerek (spadek eGFR) przed podaniem HDMTX i po podaniu MTX. Na końcu okresu obserwacji spadek eGFR osiągnął niższy poziom w grupie leczonej glukarpidazą, jednak różnica w spadku eGFR u pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę i tych, którzy jej nie otrzymali, nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wyniki między grupami należy jednak interpretować z ostrożnością, m.in. dlatego, że wyjściowe charakterystyki pacjentów różniły się znacząco w badanych grupach. W grupie otrzymującej leczenie GLU stwierdzano cięższy przebieg ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU (w grupie GLU 36,5% pacjentów miało AKI stopnia 3., w grupie nieleczonej GLU było to odpowiednio 9,3% pacjentów, $p < 0,0001$) dodatkowo pacjenci z grupy GLU byli bardziej narażeni na toksyczność MTX z uwagi na wyższe szczytowe stężenia MTX w porównaniu do grupy bez GLU (odpowiednio 6,5 µmol/L vs 1,5 µmol/L).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



Wykres 13. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego przed i po infuzji HDMTX według badanych grup
[Medrano 2021]

8.1.5. Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia glukarpidazą na długość pobytu w szpitalu (LOS) oraz na długość pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) podczas hospitalizacji.

8.1.5.1. Długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU)

W badaniu Demiralp 2019 wśród pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, średni LOS wynosił 14,7 dnia, z czego 4 dni przypadało na pobyt w ICU. Dla porównania grupa dializy (+), czyli pacjenci wymagający dializy mieli znacznie dłuższy pobyt w szpitalu — średnio 40,2 dnia, z czego 18,2 dnia przypadało na pobyt na ICU. W grupie dializy (+/-) pacjenci mieli również dłuższy pobyt w szpitalu w porównaniu do grupy GLU, wynoszący średnio 21,9 dnia, z czego 8,3 dnia przypadało na pobyt na ICU. Średnia różnica w przypadku LOS wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-25,5 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (p=0,004)**. Średnia różnica w przypadku długości pobytu na ICU wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-14,2 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P<0,001)**. Średnia różnica w przypadku LOS wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-7,2 dni i osiągnęła istotność statystyczną (p=0,025)**. Średnia różnica w przypadku długości pobytu na ICU wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-4,2 dni i nie osiągnęła istotności statystycznej (P=0,056)**.

Uzyskane wyniki sugerują, że leczenie glukarpidazą jest związane ze znacznie krótszym pobytem w szpitalu, w tym z pobytem na oddziale intensywnej terapii, w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (z dializą lub niezależnie od dializ). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 43. Różnice w wynikach dotyczących hospitalizacji pomiędzy grupą leczoną (glukarpidazą) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+))

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P	Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	58	-	-	-	58	-	-	-
	Długość pobytu, dni (średnia)	14,7	31,4	-16,7	-	0	40,2	-25,5	-43,0; -8,0	0,004
	Długość pobytu na ICU, dni (średnia)	4,0	16,1	-12,0	-18,4; -5,6	0	18,2	-14,2	-20,5; -8,0	0

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting)

Tabela 44. Różnice w wynikach dotyczących hospitalizacji pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy +/-)

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P	Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	701	-	-	-	701	-	-	-
	Długość pobytu w szpitalu, dni (średnia)	14,7	17,6	-2,9	-7,9; 2,1	0,249	21,9	-7,2	-13,5; -0,9	0,025
	Długość pobytu na ICU, dni (średnia)	4,0	4,4	-0,4	-3,6; 2,9	0,836	8,3	-4,2	-8,6; 0,1	0,056

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting)

8.1.5.2. Długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU

W badaniu Demiralp 2019 przeprowadzono dodatkową analizę, gdzie porównano LOS oraz długości pobytu na ICU u pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala z pacjentami, którzy otrzymali GLU po 3 dniach. Pacjenci, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala, spędzili średnio 10,0 dni w szpitalu; ci, którzy otrzymali lek po 3 dniach od przyjęcia, spędzili średnio 21,7 dnia w szpitalu. Różnica w LOS wynosiła **-11,7 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P=0,002)**. Pacjenci, którym podano GLU w ciągu 3 dni, spędzili średnio 0,8 dnia na ICU, natomiast pacjenci, którzy otrzymali lek później, spędzili na ICU średnio 8,9 dnia. Różnica w ICU wynosiła **-8,1 dnia i osiągnęła istotność statystyczną (P=0,020)**. Te wyniki sugerują, że wczesne podanie GLU (do 3 dni) może znacząco skrócić czas hospitalizacji oraz pobyt na intensywnej terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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



Tabela 45. Porównanie wyników dotyczący hospitalizacji między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane)

Publikacja	Punkt końcowy	Wczesna kohorta (data GLU – data przyjęcia ≤3 dni)	Późna kohorta (data GLU – data przyjęcia >3 dni)	Różnica (podanie GLU wczesne vs późne)	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	18	12	-	-
	Długość pobytu w szpitalu, dni	10,0	21,7	-11,7	0,002
	Długość pobytu na ICU, dni	0,8	8,9	-8,1	0,020

8.1.6. Śmiertelność

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zgonów spowodowanych zatruciem wysokimi dawkami MTX lub z przyczyn niezwiązanych z toksycznością MTX z w celu obliczenia wskaźnika śmiertelności.

8.1.6.1. Wskaźnik śmiertelności

W badaniu Christensen 2012 nie odnotowano żadnych zgonów związanych z toksycznością MTX po leczeniu glukarpidazą.

W badaniu Medrano 2021 wskazano, że spośród pacjentów przyjętych na ICU, 7 zmarło. Przyczyny zgonów obejmowały sepsę, zespół hemofagocytarny związany z chorobą hematologiczną oraz niewydolność wielonarządową wywołaną przez HDMTX. Spośród pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, 2 zmarło z powodu niewydolności wielonarządowej wywołanej przez HDMTX.

W badaniu Gupta 2025 łącznie 99 z 708 pacjentów (14,0%) zmarło w ciągu 90 dni. Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby nowotworowej – wystąpiła u 18 z 33 pacjentów leczonych glukarpidazą (54,5%) oraz u 40 z 66 pacjentów nieleczonych glukarpidazą (60,6%).

W badaniach Scott 2015 oraz Vila 2023 nie odniesiono się do wskaźników śmiertelności.

Podsumowując, wskaźnik śmiertelności związanej z terapią HDMTX wynosił w granicach 1,9-14,0%. W badaniach tych nie wyszczególniono zgonów z przyczyn niezwiązanych z toksycznością MTX. W żadnym badaniu nie wskazano na wystąpienie zgonów związanych z podawaniem GLU. Na podstawie odnalezionych badań kohortowych nie można wnioskować o śmiertelności związanej z GLU – konstrukcja tych badań, m.in. bardzo małe próby i brak kontroli wpływu czynników zakłócających (brak randomizacji) nie pozwalają na ocenę ew. śmiertelności związanej ze stosowaniem GLU.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Wskaźnik śmiertelności w badaniach kohortowych

Publikacja	N	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon, n (%)
Christensen 2012 [15]	20	0 (0,0)
Medrano 2021 [14]	468	9 (1,9)
Gupta 2025 [13]	720	99 (14,0)

8.1.6.2. Wskaźnik śmiertelności szpitalnej

W badaniu Demiralp 2019 oceniano śmiertelność szpitalną odnoszącą się do odsetka pacjentów, którzy zmarli podczas pobytu w szpitalu, niezależnie od długości tego pobytu. Wśród pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, wskaźnik śmiertelności szpitalnej wynosił 3,3%. Dla porównania grupa dializy (+), czyli pacjenci wymagający dializy mieli znacznie wyższy wskaźnik śmiertelności szpitalnej – 50,6%. W grupie dializy (+/-) pacjenci mieli również wyższy wskaźnik śmiertelności szpitalnej w porównaniu do grupy GLU, wynoszący 20,8%. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności szpitalnej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) **-47,2 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$)**. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności szpitalnej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-17,4 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p = 0,031$)**. Te wyniki sugerują, że leczenie glukarpidazą może być znacznie bardziej skuteczne w zmniejszaniu wskaźnika śmiertelności szpitalnej w porównaniu do leczenia konwencjonalnego, w którym stosowano dializy lub niezależnie od dializ.

Tabela 47. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+))

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P	Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	58	-	-	-	58	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	3,3	50,0	-46,7 pp	-65,6; -27,7	0	50,6	-47,2 pp	-69,4; -25,0	0

* dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

Tabela 48. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy +/-)

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P	Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	701	-	-	-	701	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	3,3	13,1	-9,8 pp	-22,0; -2,4	0,115	20,8	-17,4 pp	-33,3; -1,6	0,031

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

8.1.6.3. Wskaźnik śmiertelności szpitalnej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU

W badaniu Demiralp 2019 przeprowadzono dodatkową analizę, gdzie porównano wskaźnik śmiertelności szpitalnej u pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala z pacjentami, którzy otrzymali GLU po 3 dniach. W grupie pacjentów hospitalizowanych, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala, nie odnotowano zgonów; w grupie pacjentów, którzy otrzymali lek po 3 dniach od przyjęcia, wskaźnik śmiertelności szpitalnej wyniósł 8,3%. Różnica we wskaźniku śmiertelności szpitalnej wynosiła -8,3 punkty procentowe i nie osiągnęła istotności statystycznej (P=0,213).

Tabela 49. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane)

Publikacja	Punkt końcowy	Wczesna kohorta (data GLU – data przyjęcia ≤3 dni)	Późna kohorta (data GLU – data przyjęcia >3 dni)	Różnica (podanie GLU wczesne vs późne)	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	18	12	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	0	8,3	-8,3 pp	0,213

Skróty: pp – punkty procentowe

8.1.6.4. Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej

W badaniu Demiralp 2019 oceniano śmiertelność 30-dniową odnoszącą się do odsetka pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Wśród pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, wskaźnik śmiertelności 30-dniowej wynosił 13,3%. Dla porównania grupa dializy (+), czyli pacjenci wymagający dializy mieli wyższy wskaźnik śmiertelności 30-dniowej – 35,0%. W grupie dializy (+/-) pacjenci mieli również wyższy wskaźnik śmiertelności 30-dniowej w porównaniu do grupy GLU, wynoszący 19,9%. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 30-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+) -21,7 punkty procentowe i nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,084$). Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 30-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) -6,6 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,517$).

Tabela 50. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności 30-dniowej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+))

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P	Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	58	-	-	-	58	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	13,3	32,8	-19,4 pp	-38,9; 0	0,049	35,0	-21,7 pp	-46,2; 2,9	0,084

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

Tabela 51. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności 30-dniowej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy +/-)

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P	Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	701	-	-	-	701	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów	13,3	12,7	0,6 pp	-11,6; 12,9	0,918	19,9	-6,6 pp	-26,6; 13,4	0,517

	hospitalizowanych (%)									
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

8.1.6.5. Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU

W badaniu Demiralp 2019 przeprowadzono dodatkową analizę, gdzie porównano wskaźnik śmiertelności 30-dniowej u pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala z pacjentami, którzy otrzymali GLU po 3 dniach. W grupie pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala, wskaźnik śmiertelności 30-dniowej wyniósł 11,1%, w grupie pacjentów, którzy otrzymali lek po 3 dniach od przyjęcia, wskaźnik śmiertelności 30-dniowej wyniósł 16,7%. Różnica we wskaźniku śmiertelności 30-dniowej wynosiła -5,6 punkty procentowe i nie osiągnęła istotności statystycznej (P=0,661).

Tabela 52. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane)

Publikacja	Punkt końcowy	Wczesna kohorta (data GLU – data przyjęcia ≤3 dni)	Późna kohorta (data GLU – data przyjęcia >3 dni)	Różnica (podanie GLU wczesne vs późne)	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	18	12	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	11,1	16,7	-5,6 pp	0,661

Skróty: pp – punkty procentowe

8.1.6.6. Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej

W badaniu Demiralp 2019 oceniano śmiertelność 90-dniową odnoszącą się do odsetka pacjentów, którzy zmarli w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia. Wśród pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, wskaźnik śmiertelności 90-dniowej wynosił 16,7%. Dla porównania grupa dializy (+), czyli pacjenci wymagający dializy mieli znacznie wyższy wskaźnik śmiertelności 90-dniowej – 58,6%. W grupie dializy (+/-) pacjenci mieli również wyższy wskaźnik śmiertelności 90-dniowej w porównaniu do grupy GLU, wynoszący 37,6%. Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 90-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+)

-41,9 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$). Różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 90-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) **-20,9 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p = 0,032$).**

Tabela 53. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+))

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P	Dializy (+)	Różnica GLU – dializy (+)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	58	-	-	-	58	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	16,7	65,5	-48,9 pp	-68,9; -28,80	0	58,6	-41,9 pp	-64,7; -19,2	0

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

Tabela 54. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy (+/-))

Publikacja	Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*				IPTW**			
			Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P	Dializy (+/-)	Różnica GLU – dializy (+/-)	95% CI	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	30	701	-	-	-	701	-	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	16,7	28,4	-11,7 pp	-28,1; 4,7	0,161	37,6	-20,9 pp	-40,1; -1,7	0,032

*dane nie zostały skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, bez uwzględnienia dodatkowych analiz statystycznych mających na celu kontrolowanie zmiennych, które mogą wpływać na wyniki

** metoda statystyczna stosowana w celu kontrolowania zakłóceń i uzyskania bardziej wiarygodnych wyników – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ICU – oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit); IPTW – ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. inverse-probability treatment weighting); pp – punkty procentowe

8.1.6.7. Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej w zależności od czasu rozpoczęcia terapii GLU

W badaniu Demiralp 2019 przeprowadzono dodatkową analizę, gdzie porównano wskaźnik śmiertelności 90-dniowej u pacjentów, którzy otrzymali GLU w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala z pacjentami, którzy otrzymali GLU po 3 dniach. W obu grupach pacjentów wskaźnik śmiertelności 90-dniowej wyniósł 16,7%.

Tabela 55. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane)

Publikacja	Punkt końcowy	Wczesna kohorta (data GLU – data przyjęcia ≤3 dni)	Późna kohorta (data GLU – data przyjęcia >3 dni)	Różnica (podanie GLU wczesne vs późne)	Wartość P
Demiralp 2019 [11]	Wielkość próby	18	12	-	-
	Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych (%)	16,7	16,7	0 pp	1,0

Skróty: pp – punkty procentowe

8.2. Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia glukarpidazą, w tym zdarzenia niepożądane uznane za związane z podaniem GLU w poszczególnych badaniach.

Działania/ zdarzenia niepożądane związane z podaniem GLU występowały zazwyczaj w pojedynczych przypadkach, częstość występowania toksyczności związanej z leczeniem GLU w badaniach nie przekraczała 7%. Występujące w badaniach kohortowych zdarzenia niepożądane to nudności, biegunka, parestezje, wysypka na skórze. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z glukarpidazą w badaniach kohortowych

Publikacja	Punkt końcowy	n (%)	N
Gupta 2025 [13]	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: nudności	12 (5,7)	209
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: biegunka	1 (0,5)	209
	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: parestezje	1 (0,5)	209
Vila 2023 [17]	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: wysypka na skórze 1 stopnia	1 (6,7)	15

Poniżej przedstawiono wyniki porównawcze między grupą leczoną GLU i grupą leczoną konwencjonalnie, dotyczące występowania toksyczności związanej z MTX w zależności od stopnia ostrej niewydolności nerek (AKI). W badaniu Medrano 2021 częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych w większości była wyższa u pacjentów leczonych GLU w porównaniu do pacjentów leczonych bez GLU. Wyniki między grupami należy interpretować z ostrożnością z uwagi na znaczne różnice w liczbie pacjentów w poszczególnych grupach leczenia, brak możliwości właściwej kontroli wpływu czynników zakłócających na wyniki i związane z tym prawdopodobne zasadnicze różnice w stanie zdrowia pacjentów w grupie leczonej GLU i w grupie kontrolnej.

Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie między grupą leczoną GLU vs grupą nieleczoną GLU [Medrano 2021]

Publikacja	Stopień AKI	Punkt końcowy	GLU		Leczenie bez GLU	
			n (%)	N	n (%)	N
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje RBC	1 (50)	2	153 (13,6)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje RBC	3 (23,10)	13	16 (23,9)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje RBC	6 (46,1)	13	10 (47,6)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje RBC	6 (40,0)	15	3 (33,3)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje płytek krwi	1 (50)	2	89 (7,9)	1124

	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje płytek krwi	1 (7,7)	13	10 (14,9)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje płytek krwi	3 (23,1)	13	5 (23,8)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Transfuzje płytek krwi	6 (40,0)	15	2 (22,2)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Neutropenia	1 (50)	2	135 (12,0)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Neutropenia	9 (13,4)	13	1 (7,7)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Neutropenia	7 (53,8)	13	6 (28,6)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Neutropenia	10 (66,7)	15	4 (44,4)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność wątrobowa	1 (50,0)	2	215 (19,1)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność wątrobowa	5 (38,5)	13	19 (28,3)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność wątrobowa	8 (61,5)	13	4 (19,0)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność wątrobowa	6 (40,0)	15	2 (22,2)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność skórna	0 (0,0)	2	22 (1,9)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność skórna	2 (15,4)	13	3 (4,4)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność skórna	2 (15,4)	13	0 (0,0)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność skórna	4 (26,7)	15	0 (0,0)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność śluzówkowa	0 (0,0)	2	76 (6,8)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność śluzówkowa	0 (0,0)	13	7 (10,4)	67

	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność śluzówkowa	1 (7,8)	13	3 (14,3)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Toksyczność śluzówkowa	4 (26,7)	15	2 (22,2)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Infekcja	0 (0,0)	2	168 (14,9)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Infekcja	2 (15,4)	13	1 (1,5)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Infekcja	4 (30,8)	13	5 (23,8)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Infekcja	9 (60,0)	15	2 (22,2)	9
Medrano 2021 [14]	Stopień 0	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Przyjęcie na ICU	0 (0,0)	2	8 (0,7)	1124
	Stopień 1	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Przyjęcie na ICU	1 (7,7)	13	2 (3,0)	67
	Stopień 2	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Przyjęcie na ICU	1 (7,8)	13	0 (0,0)	21
	Stopień 3	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU: Przyjęcie na ICU	5 (33,3)	15	1 (11,1)	9

Skróty: GLU – glukarpidaza (ang. glucarpidase), RBC – liczba czerwonych krwinek (ang. red blood cell count); ICU - oddział intensywnej opieki medycznej (ang. intensive care unit)

9. Analiza wyników badań wtórnych

Odnaleziona publikacja Cavone 2014 dostarcza wniosków spójnych z wynikających z przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu przeglądu systematycznego. Glukarpidaza skutecznie obniża stężenie metotreksatu u pacjentów z opóźnionym klirensiem spowodowanym niewydolnością nerek. Jej stosowanie powinno być dedykowane pacjentom niewrażliwym na standardowe leczenie wspomagające. Glukarpidaza jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej i o udowodnionej efektywności praktycznej.

Tabela 58. Przedstawienie odnalezionego opracowania wtórnego, wraz z opisem włączonych badań pierwotnych, ich charakterystyk, raportowanych wyników i wniosków (critical appraisal)

Nazwa badania, źródło finansowania	Metodyka	N badań, N pacjentów	Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	Wnioski
Cavone, 2014 [18] Konflikt interesów: brak konfliktu interesów Źródło finansowania: brak finansowania (finansowanie własne)	Cel: Krytyczna ocena obecnie dostępnej literatury dotyczącej skuteczności GLU oraz określenie jej miejsca w terapii. Przeszukane bazy: PubMed. Metodyka badań włączonych do przeglądu: anglojęzyczne badania kliniczne oraz retrospektywne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność GLU. Opisy przypadków zostały wykluczone. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1946 do stycznia 2014. Populacja docelowa: Pacjenci leczenia HDMTX u których wystąpiło opóźnione wydalenie MTX. Oceniane interwencje: + GLU Punkty końcowe: + Mediana redukcji sMTX; + Potrzeba wykonania dializy; + Śmierć; + Wznowienie terapii MTX; + Zdarzenia niepożądane (AE). Ocena w skali AMSTAR: Krytycznie niska	N badań: 5 badań interwencyjnych, 1 badanie nieinterwencyjne. N pacjentów: 108 pacjentów w badaniach interwencyjnych; 20 pacjentów w badaniu nieinterwencyjnym.	Widemann, 1997 + Mediana redukcji sMTX (%): 98,7 (zakres: 95,6; 99,6). + Potrzeba wykonania dializy (n): 2. + Śmierć (n): 2. Widemann, 2009 + Mediana redukcji sMTX (%): GLU, 98,8 (zakres: 86,1; 99,5); GLU + Th, 98,7 (zakres: 84; 99,2). + Potrzeba wykonania dializy (n): 27. + Śmierć (n): 12. Krause, 2002 + Mediana redukcji sMTX (%): 90 (zakres: 71; 94). + Potrzeba wykonania dializy (n): NR. + Śmierć (n): 0. Buchen, 2005 + Mediana redukcji sMTX (%): test immunologiczny, 87 (zakres: 70; 99); HPLC, 97 (zakres: 73; 99). + Potrzeba wykonania dializy (n): 6. + Śmierć (n): 4. Schwartz, 2007	+ Ze względu na duże zróżnicowanie badań pod względem kryteriów włączenia oraz dawkowania GLU trudno wyciągnąć zbiorcze wnioski. + Potrzeba badań randomizowanych z grupą kontrolną by dokładnie ocenić skuteczność GLU. Wnioski zawarte w pracy: + Glukarpidaza jest unikalnym leczeniem stosowanym w celu obniżenia podwyższonego stężenia MTX w surowicy (sMTX) u pacjentów z opóźnionym jego klirensiem spowodowanym niewydolnością nerek. + Biorąc pod uwagę zarówno koszty, jak i ograniczenia obecnie opublikowanych badań, jej zastosowanie w terapii powinno być ograniczone do konkretnych

	Liczba odpowiedzi negatywnych: 9 / 18 Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych : 4 / 9		+ Mediana redukcji sMTX (%): >97 (zakres: NR). + Potrzeba wykonania dializy (n): 5. + Śmierć (n): 10. Christensen, 2012 + Mediana redukcji sMTX (%): test immunologiczny: 80 (zakres: 61,9; 9,9), HPLC: 99,6 (zakres: 99,2; 99,9). + Mediana czasu eliminacji MTX (h): 355 (zakres: 244; 763). + Wznowienie funkcji nerek po GLU (dni): 21 (zakres: 7; 56). + Potrzeba wykonania dializy (n): 1. + Wznowienie terapii MTX po GLU (n): 13. + Czas do wznowienia terapii MTX po GLU (dni): 28 (zakres: 18; 70) łącznie AE: + nudności/wymioty, + niedociśnienie, + parestezje, + uderzenia gorąca + bóle głowy. Większość z tych działań niepożądanych miała stopień 1/2 i wystąpiła u 1%–2% pacjentów w zbiorczych danych z dwóch badań. + Pomimo potencjalnej immunogenności związanej z bakteryjnym pochodzeniem GLU, reakcje nadwrażliwości zgłoszono u <1% pacjentów.	pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardowe metody leczenia wspomagającego. + Konieczne są dodatkowe badania w celu lepszego określenia grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania GLU, a także bezpośredniego porównania wyników klinicznych leczenia z zastosowaniem LV w monoterapii lub LV w połączeniu z glukarpidazą.
--	---	--	--	--

skrót: sMTX – stężenie MTX w surowicy (ang. serum methotrexate concentrations); HDMTX - metotreksat w wysokich dawkach (ang. high-dose methotrexate); NR – nie raportowano; GLU – glukarpidaza;); HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. high-performance liquid chromatography)

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

Aby przeprowadzić dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voraxaze, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Dodatkowo, przeszukano bazy danych zawierające zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs) – EudraVigilance prowadzoną przez EMA, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) prowadzoną przez FDA oraz VigiAccess™ prowadzoną przez WHO Uppsala Monitoring System.

Wyszukiwanie przeprowadzono 12 marca 2026 roku.

URPLWMiPB

Na stronach internetowych polskiego URPLWMiPB nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania Voraxaze.

EMA

Na stronie EMA nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla leku Voraxaze przygotowywanych przez Komitet Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). W planie zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. Risk Management Plan) dla produktu Voraxaze z 2022 roku [25] nie stwierdzono ważnych ryzyk związanych ze stosowaniem Voraxaze. Jedynym warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest rejestr pacjentów, którego celem jest zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z upośledzonym klirensiem MTX. Nie są wymagane dodatkowe badania po wydaniu pozwolenia.

ChPL Voraxaze

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Voraxaze [26] dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnej oceny na temat wpływu wieku na farmakokinetykę GLU.

Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 28 dni.

Ważne jest, aby mierzyć wyjściowe stężenie MTX w osoczu i czynność nerek oraz kontynuować ich monitorowanie w trakcie leczenia dużymi dawkami MTX, jak opisano poniżej.

Do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie metody HPLC. Obecne oznaczenia immunologiczne są niewiarygodne w przypadku próbek pobranych po podaniu GLU, ponieważ DAMPA, nieaktywny metabolit MTX powstający po podaniu GLU, zakłóca pomiar stężenia MTX. Zakłócenia te prowadzą do zawyżonych szacunków w zakresie stężenia MTX. Efekt zakłóceń DAMPA będzie się zmniejszał z czasem, gdy DAMPA zostanie wyeliminowany.

Stężenia DAMPA u pacjentów leczonych glukarpidazą mieściły się w średnim okresie półtrwania wynoszącym 8,6 godziny. U większości pacjentów stężenie DAMPA spadło do poziomu poniżej 1 µmol/L w ciągu 48 godzin od podania GLU. W badaniach klinicznych zaobserwowano stężenia DAMPA powyżej 1 µmol/L po upływie trzech dni u nieznacznej mniejszości (≤3%) pacjentów.

W przypadku braku bardziej konkretnego oznaczenia HPLC zaleca się, aby dawka kwasu folinowego stosowana w okresie 48 godzin po podaniu GLU była oparta na stężeniu MTX w próbce pobranej przed podaniem GLU. W ciągu 48 godzin po podaniu GLU stężenie MTX określone za pomocą oznaczeń immunologicznych może nie być wiarygodne w kontrolowaniu nawrotu choroby i należy rozważyć uzyskanie potwierdzających danych z HPLC.

W ciągu 48 godzin po podaniu GLU wyniki oznaczeń immunologicznych będą wiarygodne u większości pacjentów i mogą być wykorzystane do dostosowania dawki kwasu folinowego lub kontroli nawrotu. W badaniach klinicznych u ok. 9% pacjentów z wyjściowym stężeniem MTX $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ poziom DAMPA utrzymywał się powyżej $1 \mu\text{mol/L}$ dłużej niż cztery dni.

Należy kontynuować rutynowe kontrolowanie stężenia MTX w osoczu zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Glukarpidaza nie odwraca istniejącego wcześniej uszkodzenia nerek lub niewydolności nerek, które występują w wyniku podawania MTX, ale zamiast tego usuwa MTX w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia dalszego, toksycznego uszkodzenia nerek. W związku z tym, na początku podawania MTX należy rozpocząć inne leczenie wspomagające, w tym nawodnienie i alkalizację moczu, i kontynuować je zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Po podaniu GLU możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glukarpidaza może zmniejszać stężenie kwasu folinowego, co może osłabiać działanie ratunkowe kwasu folinowego, o ile nie jest on stosowany zgodnie z zaleceniami. Glukarpidaza może również zmniejszać stężenie innych analogów folianów lub inhibitorów metabolizmu analogów folianów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela przedstawia działania niepożądane zaobserwowane na podstawie kombinacji danych z połączonych badań klinicznych (489 pacjentów) i działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 59. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem GLU na podstawie ChPL Voraxaze

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Uczucie pieczenia, ból głowy, parestezja
	Rzadko	Niedoczulica, ospałość, drżenie
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze (hipotensja)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Wysięk opłucnowy, ucisk w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Ból w okolicy nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Świąd, wysypka
	Bardzo rzadko	Wykwity polekowe, reakcje skórne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Krystaluria (obecność kryształów w moczu)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie gorąca
	Rzadko	Gorączka, efekt „z odbicia”
	Bardzo rzadko	Reakcje w miejscu wlewu dożylnego

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Tak jak w przypadku każdego dożylnego produktu zawierającego białko, mogą wystąpić reakcje związane z wlewem dożylnym lub reakcje nadwrażliwości.

Zaleca się kontrolowanie pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji anafilaktycznej i ostrej reakcji alergicznej. Podczas podawania GLU musi być łatwo dostępna pomoc medyczna.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U 205 pacjentów, którzy otrzymali jedną (n=176), dwie (n=27) lub trzy (n=2) dawki GLU, oceniano obecność przeciwciał antyglukarpidazowych. Czterdziestu trzech z tych 205 pacjentów (21%) miało wykrywalne przeciwciała antyglukarpidazowe po podaniu leku, z których 32 otrzymało jedną dawkę, a 11 otrzymało dwie lub trzy dawki GLU. Miano przeciwciał określono stosując pomostowy test immunoenzymatyczny ELISA (ang. bridging enzyme-linked immunosorbent assay) dla przeciwciał antyglukarpidazowych. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 22 z 43 pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące antyglukarpidazę.

Dzieci i młodzież

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLU nie różniła się pomiędzy pacjentami dorosłymi oraz pacjentami z grupy dzieci i młodzieży.

EudraVigilance

W bazie danych EudraVigilance¹ prowadzonej przez EMA odnaleziono informacje na temat 206 przypadków (81 pacjentów) z działaniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Voraxaze (stan na 12.03.2026). Do najczęstszych należały [3 najczęstsze]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=58), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=36), badania diagnostyczne (n=36). Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 60. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem GLU na podstawie bazy EudraVigilance

Klasyfikacja działań niepożądanych	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	58
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6

¹ Number of Individual Cases By Reaction Groups. Number of individual cases identified in EudraVigilance for VORAXAZE (up to 08/03/2026) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	36
Badania diagnostyczne	36
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia układu nerwowego	5
Problem z produktem	1
Zaburzenia psychiatryczne	2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	13
Zaburzenia naczyniowe	2

FDA:

Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla leku Voraxaze.

W rozdziale Adverse Reactions dokumentu Highlights of Prescribing Information [27] opublikowanego przez FDA przedstawione najczęstsze działania niepożądane (zgłaszane u >1%) to parestezje, zaczerwienienie i nudności i/lub wymioty, niedociśnienie i ból głowy. W dokumencie wskazano, że poważne reakcje nadwrażliwości wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów.

FAERS

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS¹) odnotowano łącznie 276 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 181 przypadków ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 50 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Voraxaze należały [3 najczęstsze]: użycie produktu leczniczego poza wskazaniami (n=78; 28,26%), zbyt niska dawka leku (n=62; 22,46%), zakłócenie wyników testów laboratoryjnych (n=51; 18,48%).

WHO

W bazie danych VigAccess^{TM2} prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgłoszono 226 działań niepożądanych u chorych stosujących produkt leczniczy Voraxaze (stan na 08.03.2026). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [3 najczęstsze]: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=113; 24%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=104; 22%), badania diagnostyczne (n=80; 17%).

¹ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

² WHO VigAccess database: <http://www.vigiaccess.org/>

11. Dyskusja

W wyniku wykonanego przeglądu do analizy włączono 14 badań pierwotnych i 1 badanie wtórne, w ramach których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza) u pacjentów z toksycznością MTX i obecnością DME z powodu stwierdzonego zaburzenia czynności nerek (AKI), którzy byli leczeni dożylnie GLU po podaniu HDMTX.

Zgodnie z dokumentem EMA dla leku Voraxaze [21] wskazano, że podawanie HDMTX zawsze odbywa się w towarzystwie intensywnego nawodnienia dożylnego i alkalizacji moczu. Jeśli to okaże się niewystarczające, wraz ze wzrostem stężenia MTX w moczu i spadkiem pH moczu, rozpuszczalność MTX zostaje przekroczona. Przy pH moczu <7, MTX zaczyna wytrącać się w kanalikach nerkowych, co prowadzi do dysfunkcji nerek. Ostre uszkodzenie nerek (AKI) upośledza klirens nerkowy metotreksatu, co powoduje dalszą kumulację toksycznych stężeń i zwiększone ryzyko dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Długotrwała dysfunkcja nerek ze zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycją na metotreksat może powodować mielosupresję, zapalenie błon śluzowych, hepatotoksyczność, a w ciężkich przypadkach niewydolność wielonarządową. Przedłużona ekspozycja na toksyczne stężenia MTX może prowadzić więc do znacznej zachorowalności i śmiertelności. Środki rutynowo stosowane w celu zmniejszenia toksyczności MTX obejmują również podawanie leukoworyny. Leukoworyna, dostarczana jako egzogenne źródło tetrahydrofolianu w celu zastąpienia wewnątrzkomórkowej puli zablokowanej przez MTX, nie zmniejsza ilości krążącego MTX, a gdy stężenia MTX pozostają wysokie, toksyczność może nadal występować, ponieważ leukoworyna nie może skutecznie konkurować z MTX o transport do komórek. U pacjentów z toksycznymi stężeniami MTX z powodu niewydolności nerek dostępne są również metody pozaustrojowe, tym hemodializy, które wymagają pięciu do sześciu dni codziennych zabiegów (4-6 godzin na sesję). Istnieje więc niezaspokojona potrzeba zdrowotna dotycząca szybkiego, bezpiecznego sposobu zmniejszania toksycznych stężeń MTX u pacjentów z zaburzeniami nerek.

Baza dowodów naukowych odnalezionych w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego w celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku Voraxaze (glukarpidaza) opiera się głównie na dowodach z eksperymentalnych jednoramiennych badań klinicznych typu BAS (before & after studies). Badania te stanowią bardzo dobre źródło oceny silnej interwencji, która działa przyczynowo i bardzo szybko, a taką interwencją jest GLU. W BAS osoby chore stanowią same dla siebie kontrolę, a pomiar przed interwencją i po jej zastosowaniu pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Przeprowadzono również analizę badań obserwacyjnych. Były to głównie badania kohortowe prospektywne oparte na analizie dokumentacji medycznej. W badaniach tych podjęto próbę utworzenia współczesnej grupy kontrolnej, ale z całą pewnością daleko w nich do dobrej kontroli wpływu czynników zakłócających na uzyskane porównawcze wyniki, jaką daje randomizacja w badaniach eksperymentalnych lub jaką można uzyskać w badaniach BAS dla silnych interwencji. Dla podkreślenia faktu braku randomizacji i w związku z tym słabej kontroli czynników zakłócających w opracowaniu posługiwano się nazwami „badania nierandomizowane z grupą kontrolną” lub „badania kohortowe z grupą kontrolną”.

Co do wszystkich odnalezionych badań klinicznych stwierdzono wysoką heterogeniczność między badaniami, szczególnie w zakresie kryteriów włączenia i charakterystyki populacji oraz kryteriów związanych podaniem wnioskowanej interwencji GLU. Nie było to zaskoczeniem z uwagi na status leku sierocego GLU oraz wskazanie ultrazadkie. Uniemożliwiło to syntezę ilościową (metaanaliza) i tym samym wyniki z poszczególnych badań zostały przedstawione odrębnie i poddane analizie jakościowej.

Przeanalizowano i opisano w sumie 7 badań jednoramiennych, w których glukarpidaza była najczęściej podawana pacjentom z DME i dysfunkcją nerek jako terapia ratunkowa w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use). We włączonych badaniach kohortowych z grupą kontrolną analizowano dokumentację medyczną pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX oraz w grupach kontrolnych u osób, które nie spełniały jeszcze kryteriów włączenia terapii GLU (były to więc prawdopodobnie osoby znacznie mniej obciążone).

Glukarpidaza powodowała w badaniach szybką, znaczną i trwałą redukcję stężenia MTX w osoczu. We włączonych badaniach dostępne były również wyniki dotyczące odsetka pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX w osoczu, która była zdefiniowana w większości badań jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce GLU $\leq 1 \mu\text{mol/L}$. Wnioskowana technologia medyczna wykazywała klinicznie istotną redukcję stężenia MTX u znacznego odsetka pacjentów w badaniach. W badaniach jednoramiennych odnotowywano również odbicie stężenia MTX po podaniu GLU, jednak redukcja MTX w porównaniu ze stężeniem przed podaniem GLU nadal się utrzymywała na wysokim poziomie. Glukarpidaza wykazywała w badaniach wysoką skuteczność w szybkiej redukcji stężenia MTX co pozwoliło na kontynuowanie terapii HDMTX u znacznego odsetka pacjentów. Analizując punkty końcowe związane poprawą funkcji nerek odnotowano w badaniach skuteczność GLU w redukcji stężenia i normalizacji poziomu kreatyniny u znacznego odsetka pacjentów oraz zaobserwowano, że pacjenci leczeni GLU mieli wyższe szanse na odzyskanie funkcji nerek w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU. Leczenie glukarpidazą prowadziło w badaniach do krótszego pobytu w szpitalu, w tym pobytu na oddziale intensywnej terapii.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej Voraxaze (glukarpidaza) przedstawiono oddzielnie dla badań eksperymentalnych jednoramiennych i kohortowych. Przedstawione dowody naukowe wskazują na spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, choć badania kohortowe samodzielnie nie mogą w żadnym zakresie stanowić podstawy do wyciągania wniosków. Odnalezione jedno badanie wtórne, będące przeglądem systematycznym, dostarcza wniosków spójnych z wynikających z przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu przeglądu systematycznego. Glukarpidaza skutecznie obniża stężenie metotreksatu u pacjentów z opóźnionym klirensiem spowodowanym niewydolnością nerek. Jej stosowanie powinno być dedykowane pacjentom nieodpowiadającym na standardowe leczenie wspomagające.

Opisane w niniejszej analizie badania wskazują na udowodnioną wysoką skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Zgromadzone dowody naukowe wskazują na wysoką siłę interwencji w niezaspokojonej potrzebie zdrowotnej w poważnym stanie chorobowym zagrażającym życiu, co jednocześnie stanowi podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

11.1. Kontekst analizy

Z punktu widzenia ekonomiki zdrowia choroby można podzielić na choroby występujące powszechnie, choroby rzadkie i ultraradkie. Nie określono wspólnego dla wszystkich krajów i jednolitego kryterium definiowania chorób rzadkich. Na podstawie kryterium stosowanego w Unii Europejskiej (UE) przyjmuje się, że choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) choroba rzadka to taka, która występuje u maksymalnie 65 na 100 000 osób. W Stanach Zjednoczonych w The Orphan Drug Act (1983) znajduje się zapis, iż choroba rzadka to taka, która dotyczy mniej niż 200 000 mieszkańców USA (czyli nie więcej niż około 7 przypadków na 10 000 pacjentów).

Również w odniesieniu do chorób ultrarzadkich nie ma powszechnie przyjętych, międzynarodowych definicji. W Polsce w Zarządzeniu Nr 17/2007 Prezesa NFZ¹, dotyczącym zasad tworzenia programów terapeutycznych, określono, że choroba ultraradka to taka, która dotyka nie więcej niż 750 osób w polskiej populacji. Wartość przyjęta w tym zarządzeniu odpowiada definicji choroby ultraradkiej przyjętej w rozporządzeniu 536/2014 Parlamentu Europejskiego i Rady, czyli 1:50 000 osób [28].

Według szacunków epidemiologicznych w Polsce chorobami rzadkimi może być dotkniętych około 2,5-3 milionów osób. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) zidentyfikowano 1,6 mln osób, u których, na bazie przyjętych w analizie algorytmów, stwierdzono występowanie choroby rzadkiej. Różnorodność chorób rzadkich wymaga dostępności szerokiego wachlarza terapii. Tylko w takiej sytuacji możliwe jest pełne zaopatrzenie potrzeb chorych i maksymalne ograniczenie niekorzystnych skutków i konsekwencji choroby. Terapiami stosowanymi w chorobach rzadkich są nie tylko leki, ale również środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne [29].

Leki sieroce (ang. orphan drugs) to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób. Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów, którzy mogliby je stosować, nie stanowi dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru (interwencja sieroca z klinicznego punktu widzenia). Z tego powodu w poszczególnych państwach zaczęto wprowadzać system zachęt wspierających prace rozwojowe i procedurę rejestracji tych leków. Polityka Unii Europejskiej zakłada jednak, iż kwestie refundacji oraz ustalania cen leków, w tym leków sierocych, są podejmowane niezależnie przez każdy z krajów członkowskich. Dlatego też, pomimo ogólnego trendu wspierania rozwoju metod profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych w chorobach rzadkich, każde państwo samodzielnie decyduje, czy dana technologia będzie refundowana, a jeśli tak, to na jakich zasadach i dla jakich subpopulacji pacjentów. Polska nie posiada żadnych krajowych przepisów, zapewniających udogodnienia prawne czy finansowe na rzecz prowadzenia badań nad lekami sierocymi [28].

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu wydaje minister właściwy do spraw zdrowia, mając na uwadze uzyskanie, jak największych korzyści zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych oraz przy uwzględnieniu:

1. stanowiska Komisji Ekonomicznej,
2. rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),
3. istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją,
4. skuteczności klinicznej i praktycznej,
5. bezpieczeństwa stosowania,
6. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
7. stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w porównaniu z wnioskowanym,
8. konkurencyjności cenowej,
9. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,

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>

10. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania,
11. wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w pkt 3–10,
12. priorytetów zdrowotnych,
13. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia.

Ustawa refundacyjna nie przewiduje żadnych odrębnych uwarunkowań czy ułatwień w procesie uzyskania refundacji dla produktów sierocych stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich [28].

Z tego względu niejednokrotnie przedstawiciele ekspertów oraz pacjentów zwracali się do Ministra Zdrowia o niestosowanie kryterium pkt. 13 w przypadku leków lub wyrobów medycznych dla chorób rzadkich lub ultrarzadkich, wskazując na społecznie uzasadnioną potrzebę egalitarnego traktowania chorób rzadkich i niezbędne, zgoła odmienne finansowe podejście do zagadnień efektywności kosztowej w ramach oceny sierocych technologii medycznych (OMP, orphan medicinal product), prowadzonej w ramach postępowań administracyjnych o objęcie leków i technologii sierocych refundacją [30].

Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021-2023

Na mocy Uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich (M.P. 2021 poz. 883), opublikowano długo wyczekiwany dokument, w którym przedstawiono założenia dotyczące działań, które powinny zostać podjęte w zakresie poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami z chorobami rzadkimi. W dokumencie określono:

- + kryteria powoływania i funkcjonowania Ośrodków Ekspertkich Chorób Rzadkich odpowiedzialnych za nadzór nad diagnostyką, rozpoznaniem i leczeniem pacjentów z chorobami rzadkimi,
- + kierunki poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem technologii genomowych,
- + propozycje poprawy dostępu do leków, wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich,
- + uruchomienie systemu monitorowania chorób rzadkich przez utworzenie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich,
- + utworzenie dokumentu medycznego pacjenta z chorobą rzadką, w którym będą zawarte dane kliniczne – Paszport Pacjenta z Chorobą Rzadką,
- + utworzenie Platformy Informacyjnej „Choroby Rzadkie”, zawierającej informację kliniczną, naukową i organizacyjną dotyczącą chorób rzadkich.

W Planie podkreślono, że proces refundacyjny, w tym kryteria ustawowe brane pod uwagę podczas wydawania decyzji, nie uwzględniają w pełni specyfiki chorób rzadkich i stosowanych w nich technologii. Dlatego jako jeden z celów szczegółowych wymieniono m.in. określenie i wprowadzenie do ustawy o refundacji wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY – ang. quality adjusted life year) dla technologii posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich, co nie do końca odzwierciedla finansowe podejście do zagadnień efektywności kosztowej w ramach oceny sierocych technologii medycznych w krajach zachodnich [31].

Dnia 13 sierpnia 2024 roku została opublikowana uchwała dotycząca dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2024-2025, który ma na celu kontynuację prac nad poprawą sytuacji polskich pacjentów cierpiących na choroby rzadkie oraz ich rodzin, poprzez stworzenie modelu zintegrowanej opieki zdrowotnej, który umożliwi kompleksową i skoordynowaną opiekę. Prace te obejmują sześć kluczowych obszarów:

- + Obszar I – powołanie Ośrodków Ekspertkich Chorób Rzadkich (OECR) oraz analiza wprowadzonych dla nich produktów rozliczeniowych;
- + Obszar II – poprawa dostępu do badań diagnostycznych wykorzystywanych w diagnostyce i leczeniu chorób rzadkich;
- + Obszar III – poprawa dostępu do leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego w chorobach rzadkich;
- + Obszar IV – Polski Rejestr Chorób Rzadkich (PRCR);
- + Obszar V – Karta Pacjenta z Chorobą Rzadką;
- + Obszar VI – prowadzenie Platformy Informacyjnej „Choroby Rzadkie”
<https://chorobyrrzadkie.gov.pl/> oraz rozwój i szerzenie wiedzy o chorobach rzadkich.

Projektowana uchwała została przygotowana z uwagi na potrzebę kontynuacji prac w ramach zadań Planu określonych w załączniku do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [32].

Łącznie traktowane przypadki różnych nowotworów, w których dochodzi do zagrożenia zdrowia i życia z uwagi na zatrucie MTX, które wymaga pilnej interwencji medycznej, spełniają kryterium wskazania ultrarzadkiego.¹ GLU jest lekiem o statusie leku sierociego, stosowanym we wskazaniu ultraradkim. Ponieważ GLU jest stosowany „on top” BSC i nie ma odpowiednika w leczeniu pacjentów z toksycznością MTX i obecnością DME z powodu stwierdzonego zaburzenia czynności nerek powinien być traktowany jako pierwsza technologia o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu ultraradkim.

To rodzi określone implikacje refundacyjne (nie tylko w Polsce) i wyższą akceptowalność ceny. W Niemczech produkt Voraxaze spełnia kryteria tzw. „efficiency frontier”, jako pierwszy produkt leczniczy o udowodnionej efektywności klinicznej – w Niemczech także akceptowalność ceny leków sierocych jest bardzo wysoka. W Wielkiej Brytanii z kolei lek Voraxaze spełnia kryteria EoLT, stąd powinno go dotyczyć podniesienie progu opłacalności.

W Polsce w projekcie DNUR (dużej nowelizacji ustawy refundacyjnej) z 2016 r., która we wrześniu tego roku przeszła z powodzeniem konferencję uzgodnieniową urzędów centralnych, zostało zaproponowane podejście egalitarne do PTOŁEK (Pierwszej Technologii medycznej O udowodnionej Efektywności Klinicznej w danym wskazaniu ultraradkim), a de facto przeprowadzenie oceny zasadności przyznania refundacji w oparciu o uzasadnienie ceny (de facto: analizę wielokryterialną, MCDA, multiple criteria decision analysis) zamiast klasycznej analizy ekonomicznej. Klasyczne analizy ekonomiczne zwykle nie mają większego znaczenia, gdyż cena PTOŁEK zwykle nie jest oparta na ICUR (incremental cost-utility ratio) w ramach VBP (value based pricing). Doniesienia medialne przedstawiają obecnie SZNUR, czyli procedowaną szybką nowelizację ustawy refundacyjnej, jako dokument, który otworzy formalną drogę do podejścia egalitarnego w oparciu o MCDA, co zlikwidowałoby jedną

¹ W UK przyjęto normę mniej niż 1 przypadek na 50 tys. mieszkańców. W Polsce odpowiada to normie przyjętej w zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa NFZ dotyczącego programów lekowych.

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



z najpoważniejszych niedoskonałości polskiego systemu refundacji leków. W rzeczywistości od zawsze Ministrowie Zdrowia (i Prezes NFZ w latach 2006-2008) podejmowali pozytywne decyzje refundacyjno-cenowe dla leków sierocych (w tym dla PTOŁEK), dla których wyniki klasycznych analiz ekonomicznych były dalece powyżej progu opłacalności, przedstawionego w ustawie o refundacji leków z 2012 r., który wynosi 3xPKB/osobę/QALY.

12. Ograniczenia

- + Pomimo, że baza dowodów naukowych dla glukarpidazy jest ograniczona ze względu na brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną, należy wskazać, że w przypadku interwencji o szybkim i przyczynowym mechanizmie działania – takich jak glukarpidaza – jednoramienne badania eksperymentalne (BAS) mogą stanowić wystarczające źródło dowodów naukowych. Jednocześnie należy podkreślić, że w dostępnych badaniach kohortowych z grupą kontrolną nie zidentyfikowano aktywnego komparatora – jako punkt odniesienia stosowano BSC, które nie stanowi odrębnej technologii medycznej, lecz element standardowego postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu. Brak badań porównawczych wynika z charakterystyki analizowanego wskazania, w tym jego ultrarzadkiego charakteru, heterogeniczności populacji oraz ograniczeń etycznych dotyczących prowadzenia badań randomizowanych w stanach zagrożenia zdrowia i życia, w których dostępna interwencja działa przyczynowo, skutecznie i szybko (podawanie placebo lub opóźnianie skutecznego leczenia mogłoby być uznane za nieetyczne). Większość włączonych badań cechowała się niską liczebnością pacjentów, co mogło prowadzić do większej zmienności wyników i utrudniać wyciąganie jednoznacznych wniosków, co jest typowe dla leków stosowanych we wskazaniach ultrarzadkich.
- + Analiza kliniczna opiera się na badaniach niskiej jakości, gdzie za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii Voraxaze (glukarpidaza) uznano jednoramienne, otwarte badania kliniczne wraz z dostępnymi analizami zbiorczymi post hoc, będące badaniami o najwyższym poziomie klasyfikacji z całej bazy doniesień naukowych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla ocenianej technologii medycznej. Wyniki z badań nierandomizowanych z grupą kontrolną stanowiły podstawę i punkt odniesienia dla oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa glukarpidazy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. należy jednak podkreślić, że w badaniach tych wyjściowe charakterystyki pacjentów różniły się między grupami co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki.
- + Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia definiujących opóźnioną eliminację MTX oraz zaburzenia funkcji nerek należy podkreślić, że definicje te różnią się między badaniami. W badaniach stosowano różne podejścia do pomiaru poziomów MTX po podaniu glukarpidazy. Progowe stężenia MTX związane z obecnością opóźnionej eliminacji MTX w określonych punktach czasowych nie zawsze były spójne między badaniami. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku wskaźników zaburzenia funkcji nerek, chociaż zazwyczaj w badaniach wskazywano na stężenia kreatyniny przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy, jednocześnie w wielu badaniach nie podawano norm stężenia kreatyniny we krwi, które mogą się nieznacznie różnić w zależności od laboratorium i kraju, w którym przeprowadzano badanie.
- + W badaniach nie stosowano jednolitego schematu leczenia glukarpidazą. Dawkowanie GLU były podobne w większości badań, natomiast liczba dawek oraz czasu podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX były zróżnicowane pomiędzy badaniami. Wnioskowaną technologię medyczną stosowano wraz z leczeniem towarzyszącym zawierającym leukoworynę z lub bez dodatkowych środków lub metod mechanicznych.

- + Zidentyfikowano także zróżnicowania w definicji i czasie pomiaru punktów końcowych oraz braki w raportowaniu pełnych wyników co utrudnia porównywanie wyników między badaniami.
- + Analizując wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z oznaczeniami stężeń MTX i kreatyniny w badaniach, ich stężenia mierzono przy użyciu różnych metod laboratoryjnych, w tym za pomocą centralnych laboratoryjnych testów metodą chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej (HPLC) jak i za pomocą testów immunoenzymatycznych w ośrodkach lokalnych. Należy przy tym podkreślić, że w testach immunoenzymatycznych obserwuje się znaczną reaktywność krzyżową przeciwciał MTX z DAMPA, co powoduje przeszacowanie stężeń MTX w surowicy. Oznacza to, że testy immunoenzymatyczne mogą wykazywać wyższe stężenia MTX niż rzeczywiste i tym samym zakłócać wyniki dotyczące skuteczności GLU względem zdolności do obniżania stężeń MTX i kreatyniny.
- + Populacja żadnego ze zidentyfikowanych i włączonych badań nie odpowiadała w pełni populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Voraxaze pod względem wiekowym, tj. pacjenci dorośli i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych wysokimi dawkami MTX (HDMTX). Należy jednak podkreślić, że mediana wieku pacjentów w przedstawionych badaniach wahała się od 8 do 68,6 lat co wskazywało na szeroki zakres wiekowy u pacjentów włączanych do badań. Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki stwierdzone w badaniach można przenieść na populację wnioskowaną.

13. Wnioski

Glukarpidaza jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej i o udowodnionej efektywności praktycznej. Efektywność kliniczna (ang.: efficacy), rozumiana jako bilans pomiędzy skutecznością i ryzykiem działań niepożądanych, glukarpidazy jest wysoka. GLU jest bardzo silną interwencją medyczną. Skuteczność w obniżaniu poziomu MTX w osoczu jest bardzo wysoka i pojawia się w ciągu kilku minut od podania leku. GLU jest interwencją o wyjątkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa, działania niepożądane w przebiegu terapii GLU występują rzadko i są o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Efektywność kliniczna GLU została oceniona głównie w eksperymentalnych badaniach jednoramiennych typu BAS (before & after studies). Należy podkreślić, że są to najlepsze dostępne dane dotycząc oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku Voraxaze (glukarpidaza) we wnioskowanej populacji. W przypadku silnej interwencji, działającej przyczynowo i szybko takie dowody naukowe wydają się wystarczające, a nawet lepsze niż RCTs, które zwykle posiadają liczne ograniczenia w chorobach ultraradkich. Wykonanie RCT byłoby prawdopodobnie również nieetyczne, gdyż podawanie w grupie kontrolnej placebo (czy BSC) w przypadku dostępności technologii o bardzo wysokiej skuteczności, działającej przyczynowo i szybko, najpewniej spotkałoby się z krytyką każdej Komisji Bioetycznej.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również badania prospektywne wykonane post hoc na dokumentacji medycznej świadczeniodawców – są to badania kohortowe z początkiem w przeszłości. Choć wiele z nich posiada grupy kontrolne, to mała liczebność prób oraz wysokie ryzyko błędu systematycznego (istotne różnice osób w grupach kontrolnych i badanych) sprawiają, że nie można ich traktować jako dowody naukowe na ocenę efektywności GLU. Ich wyniki zostały potraktowane jako dodatkowa analiza efektywności praktycznej. Wyniki te są spójne z podstawową analizą kliniczną opartą na BAS.

Stosowanie GLU jest leczeniem przyczynowym, w przypadku wystąpienia toksycznych stężeń MTX w osoczu krwi. GLU jest w takich przypadkach lekiem z wyboru. Łącznie traktowane przypadki różnych nowotworów, w których dochodzi do zagrożenia zdrowia i życia z uwagi na zatrucie MTX, które wymaga pilnej interwencji medycznej, spełniają kryterium wskazania ultraradkiego. GLU jest zatem lekiem o statusie leku sierocego, stosowanym we wskazaniu ultraradkim, nawet biorąc pod uwagę wszystkie osoby, które doświadczają toksyczności w przebiegu leczenia HDMTX i spełniają rejestracyjne kryteria włączenia do terapii GLU. Pacjenci, spełniający rejestracyjne wskazania z ChPL Voraxaze, cierpią na różne nowotwory i są w sytuacji zagrożenia życia i zdrowia. Bez GLU ich terapia przeciwnowotworowa może zostać przerwana ze wszystkimi tego konsekwencjami. Konieczne jest w tym przypadku rozważenie nie tylko implikacji związanych z EoLT (end of life treatment), ale zasadne jest podejście egalitarne przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej.

14. Lista kontrolna dokumentu analizy klinicznej

Tabela 61. Lista kontrolna zgodności analizy z wymogami Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych

Element / definicja	Podstawa	Komentarz
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: + charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; + charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; + parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; + metodyki badań.	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	Tak, rozdział 2.3.
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	Tak, rozdział 3.
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	Tak, rozdział 2.3.
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	Tak, rozdział 3.
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	Tak, załącznik 15.1.
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	Tak, rozdział 3.
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	Tak, załącznik 15.6., 15.7., 15.8.

Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	Tak rozdział 7., 8.
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	Tak, rozdział 10.
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d.
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	Tak, rozdział 2. w APD.
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	Tak, rozdział 2.6. w APD.
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	Tak, rozdział 3.2.3 w APD.

15. Aneks

15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla Voraxaze

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	"Acute Kidney Injury"[MeSH Terms]	60 218
2	"Acute Kidney Injury"[All Fields]	79 535
3	"Renal Insufficiency"[MeSH Terms]	215 770
4	(kidney*[tiab] AND dysfunction*[tiab])	33 264
5	"renal dysfunction"[tiab]	22 478
6	((renal[tiab] OR kidney[tiab]) AND toxic*[tiab])	54 780
7	nephrotoxic*[tiab]	29 425
8	"Toxicity"[Subheading]	504 512
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	814 354
10	"Voraxaze"[All Fields]	10
11	"gamma-Glutamyl Hydrolase"[Mesh]	540
12	"Carboxypeptidase G2"[All Fields]	190
13	CPDG2[All Fields]	744
14	"glucarpidase" [Supplementary Concept]	31
15	"Glucarpidase"[All Fields]	114
16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	837
17	"Methotrexate"[MeSH Terms]	42 636
18	"Methotrexate"[MeSH Major Topic]	19 314
19	methotrexat*[tiab]	50 617
20	#17 OR #18 OR #19	63 621
21	#16 AND (#9 OR #20) – 14.02.2025	306
31	#16 AND (#9 OR #20) from 2025/2/14 - 2026/3/13	30

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	'kidney injury'/mj	18 754
2	'renal dysfunction'/mj	10
3	kidney* NEAR/2 dysfunction*	35 968
4	'renal dysfunction'	36 796
5	(renal OR kidney) NEAR/2 toxic*	11 420
6	'nephrotoxicity'/mj	24 997
7	nephrotoxic*	89 688
8	'toxicity'/mj	28 617
9	'acute kidney failure'/mj	54 412
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	218 758
11	voraxaze	57
12	'carboxypeptidase g2'/exp	523
13	'carboxypeptidase g2'	597
14	cpdg2	16
15	'glucarpidase'	230
16	'glucarpidase'/exp	523
17	glucarpidase	230
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	626
19	'methotrexate'/exp/mj	56 256
20	'methotrexate'/mj	56 256
21	'methotrexat*':ab,ti	86 265
22	#19 OR #20 OR #21	108 045
23	#18 AND (#9 OR #22) – 14.02.2025	349
24	#18 AND (#9 OR #22) AND [14-02-2025]/sd NOT [02-04-2026]/sd	65

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury]	2 472
2	('kidney injury')	9 757
3	('renal dysfunction')	6 801
4	(kidney* NEAR/2 dysfunction*)	1 543
5	((renal OR kidney) NEAR/2 toxic*)	907
6	('nephrotoxicity')	3 533
7	(nephrotoxic*)	3 534
8	('toxicity')	66 146
9	('acute kidney failure')	8 755
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	85 573
11	MeSH descriptor: [gamma-Glutamyl Hydrolase]	6
12	(voraxaze)	2
13	('carboxypeptidase g2')	4
14	('carboxypeptidase-g2')	1
15	(cpdg2)	0
16	('glucarpidase')	11
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	19
18	MeSH descriptor: [Methotrexate]	5 174
19	(methotrexat*)	13 810
20	#18 OR #19	13 810
21	#10 OR #20	97 001
22	#17 AND #21 – 14.02.2025	15
	#17 AND #21 with Cochrane Library publication date Between Feb 2025 and Mar 2026, in Trials	0

15.2. Narzędzia oceny wiarygodności badań

Tabela 65. Kwestionariusz oceny jakości badań jednoramiennych w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)		
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)		
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)		
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)		
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)		
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)		
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)		
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		.../8
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 66. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje _____ w populacji * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje _____ w populacji * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy ☐ brak opisu	

2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☐ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element. / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	
Ocena	Wybierz element. / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☐ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 67. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	
Tytuł	
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? <i>(Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <i>(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <i>(Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań	

☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? <i>(Did the review authors perform study selection in duplicate?)</i>	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? <i>(Did the review authors perform data extraction in duplicate?)</i>	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <i>(Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)</i>	
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)</i>	
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)</i>	
Dla RCT: Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT

☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	
<u>Dla nie-RCT (ang. <i>non-randomised studies of interventions</i>):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)</i>	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu <i>Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>(If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)</i>	
<u>Dla RCT:</u> „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
<u>Dla nie-RCT:</u> „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? <i>(If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	☐ Brak MA
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <i>(Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli:	

☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu		
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? <i>(Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)</i>		☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu		
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <i>(If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)</i>		☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? <i>(Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)</i>		☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		/ 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		/ 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową</i>	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.		

15.3. Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych jednoramiennych (skala NICE)

Tabela 68. Ocena jakości badania jednoramiennego Buchen 2005 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, Bode U, Fleischhack G. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. Br J Cancer. 2005 Feb 14;92(3):480-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6602337. PMID: 15668713; PMCID: PMC2362096.	
Akronim badania w analizie	Buchen, 2005	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Nie, na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy do badania włączano kolejno wszystkie kwalifikujące się osoby, które spełniały kryteria włączenia.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Tak, przedstawiono wyniki w podziale na typ nowotworu (chorobę podstawową).	1
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>7/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 69. Ocena jakości badania jednoramiennego Krause 2002 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Krause AS, Weihrauch MR, Bode U, Fleischhack G, Elter T, Heuer T, Engert A, Diehl V, Josting A. Carboxypeptidase-G2 rescue in cancer patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Leuk Lymphoma. 2002 Nov;43(11):2139-43. doi: 10.1080/1042819021000032953. PMID: 12533039.	
Akronim badania w analizie	Krause, 2002	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak, 2 ośrodki.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak, ocena skuteczności terapii ratunkowej CPDG2 u pacjentów onkologicznych z opóźnioną eliminacją HDMTX.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Brak informacji czy pacjenci byli rekrutowani konsekwentnie.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Tak, przedstawiono wyniki w podziale na typ nowotworu (chorobę podstawową).	1
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>7/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 70. Ocena jakości badania jednoramiennego Ogawa 2024 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	O Ogawa A, Kawamoto H, Hara J, Kikuta A, Ogawa C, Hiraga H, Yoshimura K, Miyairi K, Omori R, Ro T, Kamei Y, Kimura T. Phase 2 study of glucarpidase in patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2024 Jul;94(1):89-101. doi: 10.1007/s00280-024-04664-6. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38478074; PMCID: PMC11258064.	
Akronim badania w analizie	Ogawa, 2024	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Nie.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Tak, przedstawiono wyniki w zależności od przyjętej dawki GLU.	1
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>7/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 71. Ocena jakości badania jednoramiennego Schwartz 2007 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Schwartz S, Borner K, Müller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, Auton T, Thiel E. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Oncologist. 2007 Nov;12(11):1299-308. doi: 10.1634/theoncologist.12-11-1299. PMID: 18055849.	
Akronim badania w analizie	Schwartz, 2007	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak, 29 ośrodków w Niemczech.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	b.d.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Nie.	0
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>6/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 72. Ocena jakości badania jednoramiennego Svahn 2016 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Asberg A, Kanerva J, Jónsson Ó, Vaitkeviciene G, Stamm Mikkelssen T, Schmiegelow K, Heldrup J. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2017 Jul;64(7). doi: 10.1002/pbc.26395. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27966809.	
Akronim badania w analizie	Svahn, 2016	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak, nieznana liczba ośrodków (Dania, Litwa, Szwecja, Norwegia, Islandia, Finlandia).	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	b.d.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Nie.	0
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>6/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 73. Ocena jakości badania jednoramiennego Widemann 1997 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, Adamson PC. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol. 1997 May;15(5):2125-34. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2125. PMID: 9164227.	
Akronim badania w analizie	Widemann, 1997	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Nie.	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Nie.	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Nie.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Tak, przedstawiono wyniki w podziale na typ nowotworu (chorobę podstawową).	1
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>5/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 74. Ocena jakości badania jednoramiennego Widemann 2010 w skali NICE

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, O'Brien M, Eby M, Cole DE, Murphy RF, Fox E, Ivy P, Adamson PC. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3979-86. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4540. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679598; PMCID: PMC2940396.	
Akronim badania w analizie	Widemann, 2010	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)	Tak.	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)	Tak.	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)	Tak.	1
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)	Tak.	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	b.d.	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Tak.	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Tak, przedstawiono wyniki w podziale na typ nowotworu (chorobę podstawową).	1
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		<u>7/8</u>
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

15.4. Ocena wiarygodności badań kohortowych (skala NOS)

Tabela 75. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Christensen 2012 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, Hoffman JM, Howard SC, Pui CH, Pappo AS, Relling MV, Crews KR. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. Cancer. 2012 Sep 1;118(17):4321-30. doi: 10.1002/cncr.27378. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22252903; PMCID: PMC3713608.	
Akronim badania w analizie	Christensen, 2012	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Brak grupy kontrolnej.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element.3/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem ____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Brak grupy kontrolnej.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. 6/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 76. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Demiralp 2019 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Demiralp B, Koenig L, Kala J, Feng C, Hamlett EG, Steele-Adognon M, Ward S. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study. Clinicoecon Outcomes Res. 2019 Feb 7;11:129-144. doi: 10.2147/CEOR.S188786. PMID: 30799942; PMCID: PMC6370073.	
Akronim badania w analizie	Demiralp, 2019	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	Badanie wielośrodkowe na podstawie danych ubezpieczyciela.
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Populacja ubezpieczonych u jednego ubezpieczyciela.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	Na podstawie danych rozliczeniowych ubezpieczyciela.
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element.4/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Grupa kontrolna różniła się od grupy badanej pod względem czynników zakłócających.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	Czas był różny w zależności od pacjenta.

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak ✱ ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱ ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	Włączono tylko pacjentów dla których dostępne były dane.
Ocena	Wybierz element. 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. 7/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 77. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Garcia 2018 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Garcia H, Leblond V, Goldwasser F, Bouscary D, Raffoux E, Boissel N, Broutin S, Joly D. Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose [Renal toxicity of high-dose methotrexate]. Nephrol Ther. 2018 Apr;14 Suppl 1:S103-S113. French. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.015. PMID: 29606256.	
Akronim badania w analizie	Garcia, 2018	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji ✱ ☐ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji ✱ ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱ ☒ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Pacjenci eksponowani na badany czynnik charakteryzowali się ciężkim stanem klinicznym, w tym musieli spełniać poniższe kryteria: wysokie stężenia MTX lub szybkie wystąpienie AKI po terapii HDMTX. Reszta pacjentów pozostawała w grupie niepoddanej ekspozycji na badany czynnik.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱ ☐ ustrukturyzowany wywiad ✱ ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak ✱ ☐ nie	
Ocena	Wybierz element.3/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱ ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Wyjściowe charakterystyki pacjentów różniły się w badanych grupach.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱ ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ✱ ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów	

	☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element 6/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 78. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Gupta 2025 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Gupta S, Kaunfer SA, Chen KL, Dias JA, Vijayan A, Rajasekaran A, Prosek J, Truong HL, Wood A, Bassil C, Renaghan AD, Shah CV, Zhang J, Glezerman I, Carlos C, Kelly K, Passero CJ, Drappatz J, Abudayyeh A, Shin D, Sperati CJ, Yelvington BJ, Kanduri SR, Neyra JA, Edmonston D, Shirali AC, Bansal A, Geara A, Mithani Z, Ziolkowski SL, Rashidi A, Jakubowski J, Pujari A, Bond DA, Dotson EK, Wall SA, Patton JT, Barreto JN, Herrmann SM, Sheikh MS, Baz RC, Lee JH, Lucchesi N, Kolman M, Rasheed MA, Afzal A, Kang D, Mahesh A, Hsu R, Nicolaysen A, Tefera K, Schretlen C, Miller RM, Velez JCQ, Flannery AH, Aklilu AM, Anand S, Chandrasekhara S, Donley V, Patel A, Ni J, Krishnamurthy S, Ali R, Yilmam OA, Wells SL, Ortega JL, Green-Lingren OL, Leaf RK, Sise ME, Nayak L, LaCasce AS, Leung N, Leaf DE. Glucarpidase for Treatment of High-Dose Methotrexate Toxicity. Blood. 2025 Jan 6: blood.2024026211. doi: 10.1182/blood.2024026211. Epub ahead of print. PMID: 39760780.	
Akronim badania w analizie	Gupta, 2025	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji ✱ ☐ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji ✱ ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy ☐ brak opisu	Badanie wieloośrodkowe.
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱ ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Pacjenci u których wystąpiło AKI związane z zatruciem MTX.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱ ☐ ustrukturyzowany wywiad ✱ ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	Na podstawie kartotek pacjentów.
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak ✱ ☐ nie	AKI było związane z zatruciem MTX.
Ocena	Wybierz element. 4/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☒ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem ____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱ ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Pacjenci leczeni i nieleczeni glukarpidazą byli podobni pod względem wieku, płci, rasy, czasu trwania i dawki infuzji MTX oraz większości wyjściowych wartości laboratoryjnych.
Ocena	Wybierz element. 1/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱ ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ✱	Na podstawie kartotek pacjentów.

	☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	Okres obserwacji różnił się w zależności od pacjenta i jego stanu.
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	Do analiz włączono tylko pacjentów dla których były dostępne dane.
Ocena	Wybierz element. 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. 8/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 79. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Medrano 2021 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Medrano C, Oberic L, Puisset F, Recher C, Larrieu-Ciron D, Ysebaert L, Protin C, Picard M, Perriat S, Chatelut E, Bertoli S, Huguot F, Tavitian S, Faguer S. Life-threatening complications after high-dose methotrexate and the benefits of glucarpidase as salvage therapy: a cohort study of 468 patients. Leuk Lymphoma. 2021 Apr;62(4):846-853. doi: 10.1080/10428194.2020.1846733. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33179543.	
Akronim badania w analizie	Medrano, 2021	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☒ w sposób właściwy reprezentuje _____ w populacji ✱ ☐ w pewnym stopniu reprezentuje _____ w populacji ✱ ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱ ☒ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	W badaniu pacjenci byli dobierani do grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik oraz grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik na podstawie m.in. stanu klinicznego, w tym wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (AKI) po podaniu HDMTX.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱ ☐ ustrukturyzowany wywiad ✱ ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak ✱ ☐ nie	
Ocena	Wybierz element 3/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱ ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Wyjściowe charakterystyki pacjentów różniły się w badanych grupach.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱ ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ✱ ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów	

	☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element 6/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 80. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Scott 2015 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward DA, Swanson HD, Molinelli AR, Stewart CF, Navid F, Jeha S, Relling MV, Crews KR. Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2015 Sep;62(9):1518-22. doi: 10.1002/pbc.25395. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631103; PMCID: PMC4770903.	
Akronim badania w analizie	Scott, 2015	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji * ☒ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	Pacjenci leczeni w jednym ośrodku.
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Brak grupy kontrolnej.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	Dokumentacja medyczna – kart pacjentów w rejestrze szpitalnym.
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak * ☐ nie	Tak.
Ocena	Wybierz element.3/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Brak grupy kontrolnej.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	Na podstawie kartotek pacjentów.
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	Ocena na podstawie kartotek pacjentów, nie założono punktu odcięcia okresu obserwacji.

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak ✱ ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱ ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. 6/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

Tabela 81. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Vila 2023 w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja	Vila R, Rubio-San-Simón A, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Gómez-Hernández P, Arce B, Madero L. Use of glucarpidase (carboxypeptidase-G2) in pediatric cancer patients: 11-year experience of a tertiary center. EJHaem. 2023 Sep 27;4(4):1052-1058. doi: 10.1002/jha2.799. PMID: 38024601; PMCID: PMC10660123.	
Akronim badania w analizie	Vila, 2023	
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje ____ w populacji * ☒ w pewnym stopniu reprezentuje ____ w populacji * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	Badanie jednoosrodkowe, w którym uwzględniono pacjentów pediatrycznych leczonych HDMTX którzy otrzymali glukarpidazę w celu zahamowania toksyczności związanej z zatruciem MTX.
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	Brak grupy kontrolnej.
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☒ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów.
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element.3/ 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	Brak grupy kontrolnej.
Ocena	Wybierz element.0/ 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☒ łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów.
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☒ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	Okres obserwacji różnił się w zależności od pacjenta i jego stanu.

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak ✱ ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱ ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali glukarpidazę, zostali uwzględnieni w analizie.
Ocena	Wybierz element. 3/ 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. 6/ 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i> .		

15.5. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

Tabela 82. Ocena wiarygodności badania wtórnego Cavone 2014 w skali AMSTAR-2

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Cavone, 2014
Tytuł	Glucarpidase Intervention for Delayed Methotrexate Clearance
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? <i>(Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)</i>	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☒ populacja ☒ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <i>(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)</i>	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <i>(Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	

„Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☒ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (<i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☒ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>)	
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (<i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>)	
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☒ opisano populację ☒ opisano interwencję ☒ opisano komparator ☒ opisano punkty końcowe ☒ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (<i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>)	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☒ Tylko nie-RCT

Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	
Dla nie-RCT (ang. <i>non-randomised studies of interventions</i>): Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie ☐ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?) „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
Dla RCT: „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?) „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu?	☒ Tak

(Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)		☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu		
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)		☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu		
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)		☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		9 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		4 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		<u>KRYTYCZNIE NISKA</u>
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową</i>	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.	

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

	<i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

15.6. Charakterystyka badań eksperymentalnych

15.6.1. Badanie jednoramienne Buchen 2005 [4]

Tabela 83. Charakterystyka badania Buchen 2005

Buchen, 2005		
Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure		
METODYKA		
Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Numer identyfikacyjny: PR001-CLN-003 Cel badania: ocena skuteczności oraz toksyczności terapii ratunkowej z użyciem GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use) jako leczenia wspomagającego w europejskiej grupie pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX i dysfunkcją nerek. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: łącznie 82 pacjentów zostało włączonych do ratunkowej terapii GLU, wśród których dla 17 pacjentów zgłoszono brak danych pomimo wielokrotnych prób kontaktu telefonicznego i pisemnych. Pełny lub prawie pełny zestaw danych dostępny był dla 65 pacjentów, których ostatecznie włączono do analizy. Jakość badania: NICE (6/8). Wyniki dla populacji ITT: wyniki przedstawiono dla grupy pacjentów, której podano terapię GLU z powodu zatrucia MTX. Klasyfikacja AOTMI: IID. Źródło finansowania: b.d. Liczba ośrodków: 50 szpitali w 13 różnych krajach (Austria, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Izrael, Norwegia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja i Szwajcaria). Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji związany z monitorowaniem pacjentów od momentu infuzji MTX wynosił 22 dni. Analiza statystyczna: analiza została przeprowadzona dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów, wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej (mediana, zakresy, częstości i procenty). Podejście do testowania hipotezy: n.d.		
POPULACJA		
Pacjenci z ośrodków w Europie zostali włączeni do ratunkowej terapii GLU między majem 1997 a marcem 2002. Kryteria włączenia: + pacjenci w każdym wieku z opóźnionym wydalaniem MTX spowodowanym niewydolnością nerek, + stężenie MTX w surowicy wynosiło >10 µmol/L po 36 godz. lub >5 µmol/L po 42 godz., lub >3 µmol/L po 48 godz. od rozpoczęcia infuzji MTX, + dysfunkcja nerek, na którą wskazywała zmniejszona diureza (wydalanie mniej niż 50% podanej objętości płynów nawadniających), + stężenie kreatyniny w surowicy (CreaS) przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy oraz udokumentowany wzrost CreaS w trakcie okresu infuzji. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:		
Kategoria		Wszyscy pacjenci* (N=65)
Płeć (K/M)		24/41
Wiek (mediana, zakres)		15,4 (0,9-71,8)
Dawka MTX (g/m ²)		1-12
Czas infuzji MTX (h)		4-36
Leczenie dokanałowe MTX (n)		24
Na początku badania	Poziom MTX w surowicy (µmol/L) (mediana, zakres)	18 (0,52-1082)
	Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h) (mediana, zakres)	47 (19-142)

Przed leczeniem GLU	Poziom MTX w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) (mediana, zakres)	11,93 (0,52-901)
	Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h) (mediana, zakres)	52 (25-178)
Kreatynina w surowicy ($\mu\text{mol/L}$)	Przed infuzją MTX (mediana, zakres)	61,1 (17,7-156,6)
	Na początku badania (mediana, zakres)	185,6 (44,3-516,8)
	Przed leczeniem GLU (mediana, zakres)	177,9 (53,1-652,3)

*wśród nich pacjenci z: ostrą białaczką limfoblastyczną (n=26), chłoniakiem nieziarniczym/chłoniakiem Hodgkina (n=21/2), kostniakomięsakiem (n=12) oraz guzami mózgu/mezoteliomą opłucnową (n=3/1)

INTERWENCJA

Interwencje:

- + **GLU:** podawano dożylnie w dawce 50 jednostek/kg w ciągu 5 minut za pomocą pompy infuzyjnej lub wstrzyknięcia bolusowego. Po każdej dawce GLU oznaczano stężenie MTX w surowicy. Pacjenci, u których po podaniu GLU stężenie MTX w surowicy spadło o ponad jeden logarytm, ale nadal było większe niż 1 mmol/L, mogli otrzymać dodatkowe dawki GLU za zgodą głównego badacza badania.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (h), mediana (zakres)		52 (25-178)
Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (zakres)		50 (33-60)
Liczba dawek GLU (n), n pacjentów	1	55
	2	9
	3	1

- + **Leukoworyna:** podawanie LV musiało zostać przerwane na 4 godziny przed podaniem GLU i wznowione 1 godzinę po podaniu enzymu. Zalecana dawka LV w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu GLU wynosiła 100 mg/m² co 6 godzin, a następnie zwiększano dawki przez 5 dni zgodnie ze schematem zalecanym w protokole ALL BFM 95.
- + Wszyscy pacjenci otrzymali nawadnianie dożylnie i stosowano u nich alkalizację moczu przed, w trakcie i po infuzji MTX.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja poziomu MTX w surowicy krwi** – szybkość i stopień redukcji poziomu MTX w surowicy po podaniu GLU. Próbkę EDTA do oznaczenia MTX pobierano bezpośrednio przed podaniem oraz po 15, 30, 60 i 120 minutach po podaniu GLU, a następnie codziennie, aż do odzyskania funkcji nerek i zmniejszenia stężenia MTX w surowicy do poziomu poniżej 0,1 $\mu\text{mol/L}$. W lokalnych ośrodkach poziomy MTX określano natychmiast za pomocą metod, takich jak immunoanaliza z polaryzacją fluorescencyjną (TDX) lub technika immunoenzymatyczna (EMIT). W centralnych ośrodkach wykorzystywano metodę chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej (HPLC).
- + **Toksyczność związana z podaniem MTX** – występowanie objawów toksyczności związanej z MTX, takich jak mielosupresja, mukositis, zapalenie skóry, oraz inne powikłania.
- + **Śmiertelność związana z MTX.**
- + **Toksyczność związana z podaniem GLU** – występowanie objawów toksyczności związanej z GLU, szczególnie reakcje alergiczne zgodnie z Kryteriami Toksyczności Narodowego Instytutu Raka (CTC) w wersji 2.0.
- + **Poprawa funkcji nerek:** poprzez pomiar poziomu kreatyniny w surowicy.

Dodatkowe punkty końcowe na podstawie dokumentu EMA:

- + **Odsetek pacjentów z CIR** – odsetek pacjentów, u których osiągnięto CIR stężenia MTX w osoczu. CIR uznawano za osiągnięte, jeśli stężenie MTX we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce GLU wynosiło ≤ 1 . Wyniki z laboratorium centralnego na podstawie analizy HPLC zostały wykorzystane do oceny tego punktu końcowego, ponieważ metabolit MTX – DAMPA – zakłócał wyniki większości lokalnych testów MTX w pierwszych godzinach po podaniu GLU.

15.6.2. Badanie jednoramienne Krause 2002 [5]

Tabela 84. Charakterystyka badania Krause 2002

Krause, 2002 Carboxypeptidase-G2 Rescue in Cancer Patients with Delayed Methotrexate Elimination after High-dose Methotrexate Therapy																																		
METODYKA																																		
Otwarte, dwuośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Cel badania: ocena skuteczności terapii ratunkowej glukarpidazą u pacjentów onkologicznych z opóźnioną eliminacją HDMTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali GLU, zostali uwzględnieni w analizie wyników. Jakość badania: NICE (7/8). Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: b.d. Liczba ośrodków: 2 (Niemcy). Okres obserwacji: maksymalny okres obserwacji wynosił 4 dni (48 godz. od rozpoczęcia podawania MTX oraz 48 godz. od podania GLU). Analiza statystyczna: analiza została przeprowadzona dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów, wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej (mediana, zakresy, częstości i procenty). Podejście do testowania hipotezy: n.d.																																		
POPULACJA																																		
Pacjenci leczeni GLU w ośrodkach w latach 1998-2000. Kryteria włączenia: + Wiek: 18–65 lat. + Prawidłowa funkcja nerek i wątroby przed leczeniem: - o Klirens kreatyniny > 80 ml/min lub stężenie kreatyniny ≤ 1 mg/dl. - o Transaminazy w surowicy < 100 U/l. - o Bilirubina < 1,1 mg/dl. + Prawidłowe parametry hematologiczne: - o Hemoglobina > 9 g/dl. - o Leukocyty (WBC) > 3 500/ml. - o Trombocyty > 60 000/ml. + Opóźniona eliminacja MTX: - o Stężenie MTX > 10 μmol/L przez ponad 36 godz. lub + Stężenie MTX > 5 μmol/L przez ponad 42 godz. lub - o Stężenie MTX > 3 μmol/L przez ponad 48 godz. po rozpoczęciu infuzji MTX. + Wskaźniki zaburzenia funkcji nerek: - o Zmniejszona diureza lub - o Stężenie kreatyniny > 1,5-krotne górnej granicy normy, wzrastające w trakcie infuzji. - o Opóźniona eliminacja MTX potwierdzona pomiarami (seria oznaczeń MTX w osoczu przez co najmniej 12 godzin po podaniu MTX). Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th><th>łącznie</th><th>NHL/HD</th><th>PCNSL</th><th>Kostniakomięsak</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td><td>8</td><td>5</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Wiek (lata), zakres</td><td>27–61</td><td>34–61</td><td>53–58</td><td>27</td></tr> <tr> <td>Wiek (lata), mediana</td><td>55</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Płeć (K/M)</td><td>2/6</td><td>1/4</td><td>0/2</td><td>1/0</td></tr> <tr> <td>Prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy przed HDMTX, n</td><td>8</td><td>5</td><td>2</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>					Kategoria	łącznie	NHL/HD	PCNSL	Kostniakomięsak	N	8	5	2	1	Wiek (lata), zakres	27–61	34–61	53–58	27	Wiek (lata), mediana	55	-	-	-	Płeć (K/M)	2/6	1/4	0/2	1/0	Prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy przed HDMTX, n	8	5	2	1
Kategoria	łącznie	NHL/HD	PCNSL	Kostniakomięsak																														
N	8	5	2	1																														
Wiek (lata), zakres	27–61	34–61	53–58	27																														
Wiek (lata), mediana	55	-	-	-																														
Płeć (K/M)	2/6	1/4	0/2	1/0																														
Prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy przed HDMTX, n	8	5	2	1																														

Prawidłowy klirens kreatyniny przed HDMTX, n	4	3	1	0
Prawidłowe stężenie GOT/GPT w surowicy przed HDMTX, n	7	5	2	0
Poprzednie cykle leczenia HDMTX, n	0–3	0	0–1	3

INTERWENCJA**Interwencje:**

- + **GLU:** dawka 50 jednostek/kg podana w czasie 5 min. Pacjenci, u których stężenie MTX w osoczu zmniejszyło się o więcej niż jeden logarytm, ale nadal utrzymywało się powyżej 1 $\mu\text{mol/L}$, mogli otrzymać dodatkową dawkę GLU za zgodą głównego badacza badania.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Kategoria	Łącznie	NHL/HD	PCNSL	Kostniakomięsak
Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX (h), mediana (zakres)	28,5 (20–59)	32 (23–59)	21 (20;22)	27
Pacjenci, którzy otrzymali 2 dawkę GLU, n	2	b.d.*	b.d.*	b.d.*

* podane na pacjenta, bez wskazania typu nowotworu

- + **Leukoworyna:** została wstrzymana na 4 godziny przed podaniem GLU i wznowiona godzinę po wstrzyknięciu enzymu w dawce 100 mg/m^2 (co 6 godzin przez cztery dawki), a następnie kontynuowana co 6 godzin aż do spadku stężenia MTX poniżej 0,1 $\mu\text{mol/L}$.

Schematy leczenia choroby podstawowej:

- + Pacjenci z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina (HD) lub agresywnym NHL:
 - o Otrzymywali terapię ratunkową DHAP (deksametazon, cisplatyna, wysokodawkowa arabinozyd cytozyny)
 - o + wysokodawkową chemioterapię sekwencyjną (HDSCT) (cyklofosfamid, winkrystyna, etopozyd, MTX 8 g/m^2 przez 6,5 godz)
 - o + wysokodawkowy schemat BEAM (zgodnie z protokołem nawrotowego chłoniaka, Uniwersytet w Kolonii, Niemcy).
- + Pacjenci z pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL):
 - o Leczeni sześcioma cyklami chemioterapii zawierającej kombinację:
 - o MTX 5 g/m^2 przez 24 godz
 - o Winkrystyna, cyklofosfamid, ifosfamid, cytarabina, windezyna, deksametazon
 - o (Protokół chłoniaka mózgowego, Uniwersytet w Bonn, Niemcy).
- + Jeden pacjent z agresywnym nawrotowym chłoniakiem:
 - o Otrzymał terapię zgodnie z protokołem B-ALL Niemieckiej Grupy Badawczej ALL, Uniwersytet we Frankfurcie, Niemcy:
 - o MTX 3 g/m^2 przez 24 godz, winkrystyna, ifosfamid, cyklofosfamid, tenipozyd, cytarabina, doksorubicyna, deksametazon.
- + Jeden pacjent z kostniakomięsakiem:
 - o Leczenie według protokołu COSS 96 (standardowe ryzyko, Uniwersytet w Münster, Niemcy):
 - o MTX 12 g/m^2 przez 4 godz, doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja poziomu MTX w surowicy** – szybkość i stopień redukcji poziomu MTX w surowicy po podaniu GLU. Stężenia MTX mierzono testem innumo (TDx/TDxFLx Methotrexate II (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA). Pomiarów dokonano po 24 i 48 godzinach (kostniakomięsak, HD/NHL) lub po 0, 10, 16 i 24 godzinach (agresywny nawrotowy chłoniak, chłoniak OUN) od zakończenia infuzji MTX, w zależności od różnych schematów leczenia. Poziomy MTX oceniano również przed oraz 5, 15, 30, 60 i 120 minut, a także 24 i 48 godzin po podaniu GLU.
- + **Poprawa funkcji nerek** – poprzez pomiar poziomów kreatyniny przed podaniem HDMTX oraz maksymalne stężenie po HDMTX.
- + **Toksyczność MTX** – dla nerek, wątroby, szpiku kostnego, ośrodkowego układu nerwowego (CNS) i błon śluzowych była oceniana zgodnie ze standardowymi kryteriami WHO. Oceniano, czy pacjenci rozwijają ciężką toksyczność IV stopnia oraz inne stopnie toksyczności.

15.6.3. Badanie jednoramienne Ogawa 2024 [6]

Tabela 85. Charakterystyka badania Ogawa 2024

Ogawa, 2024 Phase 2 study of glucarpidase in patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy
METODYKA Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badania kliniczne Nr identyfikacyjny: JRCT2091220097 (CPG2-P11) Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ratunkowej glukarpidazą w dwóch badaniach u japońskich pacjentów, którzy wykazali DME po leczeniu HDMTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: badanie CPG2-P11: wykluczono dwóch pacjentów: jeden pacjent został zarejestrowany dwukrotnie – jego drugie zgłoszenie zostało wykluczone, jeden pacjent miał stężenie MTX poniżej 1 µmol/L w momencie rejestracji, co wykluczyło go z analizy podstawowej. Jakość badania: NICE 6/8. Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: badanie CPG2-P11: Japońskie Stowarzyszenie Medyczne. Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie została podana (ośrodki w Japonii). Okres obserwacji: w badaniu CPG2-P11 okres obserwacji trwał do zakończenia leczenia zgodnie z protokołem, co mogło być różne dla każdego pacjenta (zazwyczaj obejmowało kilka tygodni). Analiza statystyczna: w badaniu CPG2-P11 proporcja pacjentów, którzy osiągnęli CIR, została obliczona jako analiza pierwotna. Dwustronny 95% przedział ufności (CI) dla proporcji CIR został obliczony metodą dokładną opartą na rozkładzie dwumianowym. W analizie wtórnej obliczono liczbę i proporcję pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z MTX, parametry farmakokinetyczne GLU, MTX, DAMPA, LV i 5-MeTHF oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych i reakcji niepożądanych. Podejście do testowania hipotezy: n.d.
POPULACJA Kryteria włączenia: Badanie CPG2-P11: (1) MTX nie był podawany, z wyjątkiem iniekcji dooponowej, po podaniu MTX w dawce 1 g lub więcej na m ² powierzchni ciała na dawkę i minęło co najmniej 15 godzin od zakończenia podawania MTX. Nie ma znaczenia, jak długo trwa podawanie MTX. (2) Spełnione są kryteria a lub b: a. Brak wcześniejszego użycia GLU i spełnione jedno z poniższych kryteriów i) do vii): (i) Poziom MTX we krwi ≥50 µmol/L co najmniej 22 godziny po rozpoczęciu podawania MTX. (ii) Poziom MTX we krwi ≥5 µmol/L co najmniej 40 godzin po rozpoczęciu podawania MTX. (iii) Poziom MTX we krwi ≥2 µmol/L co najmniej 46 godzin po rozpoczęciu podawania MTX. (iv) Stężenie MTX we krwi ≥1 µmol/L oraz objawy ostrej niewydolności nerek 40 godzin lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (v) Stężenie MTX we krwi ≥0,4 µmol/L oraz objawy ostrej niewydolności nerek 46 godzin lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (vi) Stężenie MTX we krwi ≥0,1 µmol/L (przy dawce MTX 1–3,5 g/m ²) 70 godzin lub później po rozpoczęciu podawania MTX. (vii) Stężenie MTX we krwi ≥0,3 µmol/L (przy dawce MTX >3,5 g/m ²) 70 godzin lub później po rozpoczęciu podawania MTX. b. Wcześniejsze użycie GLU oraz objawy ostrej niewydolności nerek i stężenie MTX we krwi ≥50 µmol/L 22 godziny lub później po rozpoczęciu podawania MTX. Objaw ostrej niewydolności nerek to jedno z poniższych: (i) Poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górne granice określone limity, co najmniej 12 godzin po rozpoczęciu podawania MTX, lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wartość obliczona lub rzeczywisty pomiar, dla obu) <70 mL/min. (ii) Poziom kreatyniny w surowicy wykazujący ponad 2-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed podaniem MTX lub wykazujący ponad 1,5-krotny wzrost przy ostatnich dwóch kolejnych pobraniach krwi, a także kontynuujący wzrost.
Kryteria wyłączenia: + Leczenie jednoczesne lekami wpływającymi na klirens/metabolizm MTX.

+ Reakcja nadwrażliwości na glukarpidazę lub jej dodatki.

Charakterystyka populacji:

Kategoria		CPG2-P11, N=15 (%)
Wiek	Mediana	15,0
	Zakres	1–75
Płeć	Kobieta	6 (40,0)
	Mężczyzna	9 (60,0)
Diagnoza	Ostra białaczka limfatyczna	3 (20,0)
	Chłoniak nieziarniczy	2 (13,3)
	Kostniakomięsak	9 (60,0)
	Inne	1 (6,7)
Masa ciała	Mediana	47,0
	Zakres	10,7–78,1
Stężenie MTX we krwi (μmol/L):	Mediana	51,0
	Zakres	1,02–692

INTERWENCJA

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

CPG2-P11:

- + **GLU:** w dawce 50 jednostek/kg. Pacjenci, u których stężenie MTX wynosiło ≥ 1 μmol/L 48 godzin po pierwszej dawce, mogli otrzymać drugą dawkę GLU w tej samej dawce co początkowa. Pierwszą dawkę GLU podano między 22 a 70 godziną od podania MTX.

Dodatkowe leczenie towarzyszące: podawano leukoworynę w dawkach dostosowanych do stężenia MTX w osoczu. Dodatkowo stosowano intensywne nawadnianie dożylne i alkalizację moczu.

PUNKTY KOŃCOWE

Badanie CPG2-P11:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- + **Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR sMTX** – zdefiniowane jako poziom MTX w osoczu < 1 μmol/L po początkowym wstrzyknięciu, utrzymujący się przez co najmniej 5 dni. Poziom MTX zmierzono za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- + **Bezpieczeństwo** – występowanie zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych związanych z MTX (niewydolność nerek, gorączka neutropeniczna, zapalenie błony śluzowej, infekcje i pasożytnictwo).
- + **Parametry farmakokinetyczne** – analiza stężeń GLU, MTX, DAMPA, LV i 5-MeTHF w osoczu. Poziom GLU był mierzony za pomocą testów immunoenzymatycznych, stężenia MTX, DAMPA, 5-MeTHF oraz LV za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas. Próbkę krwi do analizy GLU, MTX i DAMPA były pobierane w dniu 1 (przed podaniem GLU, 20 minut i 2 godziny po podaniu GLU oraz przed drugim podaniem LV) oraz były pobierane ciągle od dnia 2 do 5. Próbkę krwi do analizy LV i 5-MeTHF były pobierane w dniu 1 (2 i 3 godziny po podaniu GLU oraz przed drugim podaniem LV) oraz w dniu 2 (14-20 godzin po podaniu GLU, 1 godzinę po podaniu LV oraz przed kolejnym podaniem LV).

15.6.4. Badanie jednoramienne Schwartz 2007 [7]

Tabela 86. Charakterystyka badania Schwartz 2007

Schwartz, 2007 Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) Intervention in Adult and Elderly Cancer Patients with Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Elimination After High-Dose Methotrexate Therapy
METODYKA Owarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Numer identyfikacyjny: PR001-CLN-001. Cel badania: ocena skuteczności GLU w redukcji poziomu MTX u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HDMTX, w tym u pacjentów w podeszłym wieku. Ocena ilości enzymatycznie unieczynnionego MTX poprzez analizę metabolitów MTX w próbkach moczu. Identyfikacja czynników ryzyka uszkodzenia nerek podczas terapii HDMTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: + Dziesięciu (23%) z 43 pacjentów zmarło w wyniku powikłań związanych z HDMTX, w tym: - o Zakażenie (n = 7), Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły śmiertelne powikłania infekcyjne, mieli neutropenię stopnia IV. Trzech z tych siedmiu pacjentów otrzymywało dodatkowo inne leki chemioterapeutyczne oprócz HDMTX. - o Mocznicza i drgawki (n = 1), - o Neurotoksyczność MTX (n = 1), - o Zapalenie otrzewnej z niewydolnością wielonarządową (n = 1). + Dziewięciu (21%) pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z HDMTX, w tym: - o Późniejsze leczenie chemioterapeutyczne (n = 5), - o Przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (n = 1), - o Progresja choroby (n = 2), - o Zdarzenie sercowo-naczyniowe (n = 1). Jakość badania: NICE (7/8). Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: b.d. Liczba ośrodków: 29 (Niemcy). Okres obserwacji: 36 dni (wyjątek: 12 dni u pacjentów, dla których brakowało danych w późniejszych punktach czasowych). Analiza statystyczna: wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej, ze względu na asymetryczny rozkład zmiennych ciągłych, w analizach opisowych podano mediany i zakresy. Dane dotyczące przeżycia analizowano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Pacjenci, których zgon nie był związany z HDMTX, zostali oceniani na ostatniej wizycie kontrolnej. Poziom istotności statystycznej ustalono na 0,05 (test dwustronny). Podejście do testowania hipotezy: n.d.
POPULACJA Pacjenci leczeni GLU w ośrodkach w latach 2000-2003. Kryteria włączenia: + Pacjenci w wieku ≥ 18 lat. + Pacjenci otrzymujący MTX w dawce $\geq 1 \text{ g/m}^2$ powierzchni ciała (BSA) w leczeniu nowotworu łitego lub hematologicznego. + Podwyższony poziom MTX w surowicy (sMTX): sMTX $\geq 5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ po 42 godzinach od rozpoczęcia terapii MTX. + Niewydolność nerek: - o stężenie kreatyniny (sCrea) $\geq 1,5$-krotne górnej granicy normy i/lub skąpomocz (oliguria) występujące powyżej 42 godzin od rozpoczęcia terapii MTX, - o albo sMTX $\geq 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ po 42 godzinach lub $\geq 0,4 \text{ } \mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii MTX. Kryteria wyłączenia: b.d. Kryteria wykluczenia na podstawie dokumentu EMA: + Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; lub

- + Pacjenci z udokumentowaną nietolerancją produktów białkowych (anafilaksją) nie byli automatycznie wykluczani z badania, ale mogli zostać włączeni według uznania badacza/głównego badacza, przy zachowaniu następujących środków ostrożności:

- Przeprowadzenie testów skórnych przed podaniem GLU;
- Premedykacja prednizolonem w dawce ≥ 250 mg lub równoważnikiem;
- Gotowość do podania adrenaliny, osocza ekspandera itp.; oraz
- Podanie GLU na oddziale intensywnej terapii (ICU), a następnie obserwacja na ICU przez co najmniej 24 godziny.

Kategoria	Wszyscy pacjenci (N=43)
Wiek (lata), mediana (zakres)	54 (18–78)
Płeć, M/K	32/11
Choroba podstawowa	
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	13
Chłoniak	12
Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (CNS lymphoma)	16
Nowotwór zarodkowy	1
Kostniakomięsak	1
Status choroby podstawowej*	
Pierwotny	29
Nawrotowy/oporny	8/5
Schemat HDMTX	
1,2–12,1 g/m ² w 3–6 h	20
0,9–5 g/m ² w 23–26 h	23
Chemioterapia skojarzona	24
Podwyższony wyjściowy poziom kreatyniny w surowicy	40
Stężenie MTX w surowicy przy rejestracji, mol/L, mediana (zakres)	10,5 (1–1,187)

*Brak danych dla jednego pacjenta.

Charakterystyka populacji:

INTERWENCJA

Interwencje:

- + **GLU:** 50 jednostek/kg dożylnie przez 5 min. Druga dawka GLU była opcjonalna u pacjentów z sMTX $>0,1$ mol/L 24h po pierwszym podaniu.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Pierwsza dawka GLU, n	43
Dawka jednostek/kg, mediana (zakres)	50 (10–58)
Czas od rozpoczęcia podawania MTX (h), mediana (zakres)	56 (27–176)
Druga dawka GLU, n	3
Dawka Jednostek/kg, mediana (zakres)	49 (41–53)
Czas od rozpoczęcia podawania MTX (h), mediana (zakres)	74 (72–102)

+ Leukoworyna:

- 15-75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 6 godzin u pacjentów ze stężeniem sMTX ≥ 5 μ mol/L,
- dawki LV według wzoru: leukoworyna (mg) = sMTX (μ mol/L) $\times$ masa ciała (kg) u pacjentów ze stężeniem sMTX <5 μ mol/L.

- + Wszyscy pacjenci otrzymali standardowe leczenie wspomagające: podawanie płynów 3 l/m² powierzchni ciała dożylnie w ciągu 24 godzin, pH moczu ≥ 7 , leukoworyna do momentu, gdy stężenie sMTX zostało zredukowane do $\leq 0,1$ μ mol/L dwukrotnie w ciągu 24 godzin.

Decyzje dotyczące wtórnego leczenia GLU i ratunkowego podawania LV były oparte na łatwo dostępnych testach immunologicznych stężenia MTX.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja poziomu MTX w surowicy krwi** – poziom MTX w osoczu (przed oraz po podaniu GLU), stężenie MTX oznaczano z wykorzystaniem HPLC (wysokowydajnej chromatografii cieczowej). Próbkę surowicy pobierano bezpośrednio przed oraz 15, 60 i 240 min. po leczeniu GLU (zarówno pierwotnym, jak i wtórnym), a następnie raz dziennie.
- + **sDAMPA** – Poziom DAMPA w osoczu (przed oraz po podaniu GLU), stężenie oznaczano z wykorzystaniem HPLC (wysokowydajnej chromatografii cieczowej). Próbkę surowicy pobierano bezpośrednio przed oraz 15, 60 i 240 min. po leczeniu GLU (zarówno pierwotnym, jak i wtórnym), a następnie raz dziennie.
- + **sOH-DAMPA** – pozioma OH-DAMPA w osoczu, stężenie MTX oznaczano z wykorzystaniem HPLC (wysokowydajnej chromatografii cieczowej). Próbkę surowicy pobierano bezpośrednio przed oraz 15, 60 i 240 min. po leczeniu GLU (zarówno pierwotnym, jak i wtórnym), a następnie raz dziennie.
- + **uDAMPA** – wydalanie z moczem DAMPA, stężenie MTX oznaczano z wykorzystaniem HPLC (wysokowydajnej chromatografii cieczowej). U wybranej grupy pacjentów pełne zbieranie moczu rozpoczynano od momentu rejestracji aż do podania GLU i kontynuowano do momentu, gdy stężenie sMTX spadło do $\leq 0,1 \mu\text{mol/L}$. Rejestrowano całkowitą objętość moczu w każdym pojemniku oraz przedziały czasowe pobierania próbek.
- + **uOH-DAMPA** – wydalanie z moczem OH-DAMPA, stężenie MTX oznaczano z wykorzystaniem HPLC (wysokowydajnej chromatografii cieczowej). U wybranej grupy pacjentów pełne zbieranie moczu rozpoczynano od momentu rejestracji aż do podania GLU i kontynuowano do momentu, gdy stężenie sMTX spadło do $\leq 0,1 \mu\text{mol/L}$. Rejestrowano całkowitą objętość moczu w każdym pojemniku oraz przedziały czasowe pobierania próbek.
- + **Poprawa funkcji nerek** – mierzona za pomocą poziomu kreatyniny w surowicy, określono również czas potrzebny na normalizację lub poprawę funkcji nerek po podaniu GLU.
- + **Toksyczność GLU** – w tym występowanie działań niepożądanych i toksyczności związanych z leczeniem, tj. hematotoksyczność, zapalenie błony śluzowej, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, toksyczność skórna, toksyczność żołądkowo-jelitowa.
- + **Bezpieczeństwo** – zdarzenia niepożądane (AE).
- + **Przeżycie** - analizowano przeżycie pacjentów, w tym czas do zgonu związanego z terapią HDMTX oraz zgonów niezwiązanych z terapią.

Dodatkowe punkty końcowe na podstawie dokumentu EMA:

- + **Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano CIR** – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotne obniżenie (CIR) stężenia MTX w surowicy na podstawie analizy HPLC przeprowadzonej w centralnym laboratorium. Pacjent został uznany za osiągniętego CIR, jeśli stężenie MTX w surowicy we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce GLU było $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.
- + **Czas do osiągnięcia CIR stężenia MTX** – czas od podania pierwszej dawki GLU do osiągnięcia pierwszego stężenia MTX $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ w centralnym laboratorium metodą HPLC, przy którym wszystkie kolejne stężenia MTX również wynosiły $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.
- + **Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotne obniżenie (CIR) w czasie (analiza laboratoryjna lokalnego laboratorium).**
- + **Zmiana stężenia MTX w stosunku do wartości wyjściowej w czasie (analiza centralnego laboratorium MTX HPLC).**
- + **Zmiana stężenia MTX w stosunku do wartości wyjściowej w czasie (analiza laboratoryjna lokalnego laboratorium).**
- + **Odbicie stężenia MTX w populacji centralnej analizy MTX HPLC.**
- + **Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy w czasie względem wartości wyjściowej.**
- + **Obliczony klirens kreatyniny (ml/min).**

15.6.5. Badanie jednoramienne Svahn 2016 [8]

Tabela 87. Charakterystyka badania Svahn 2016

Svahn, 2016 Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia	
METODYKA	
Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Cel badania: ocena skuteczności GLU w leczeniu opóźnionej eliminacji MTX (DME) w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), leczonej zgodnie z protokołem NOPHO ALL 2008 i otrzymującej GLU. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali GLU, zostali uwzględnieni w analizie wyników. Jakość badania: NICE (6/8). Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: glukarpidaza została przekazana na potrzeby badania przez BTG International, UK, brak informacji o pozostałych źródłach finansowania. Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie została podana (ośrodki w Danii, Litwie, Szwecji, Norwegii, Islandii, Finlandii). Okres obserwacji: maksymalny okres obserwacji wynosił 53 dni – różnił się w zależności od stanu pacjenta. Analiza statystyczna: dane przedstawiono jako wartości mediany i zakres (min–max). Porównania między grupami przeprowadzono za pomocą testu U Manna-Whitneya. Korelacje obliczono za pomocą krokowego modelu Coxa, a przeżycie metodą Kaplan-Meiera. Podejście do testowania hipotezy: n.d.	
POPULACJA	
Pacjenci leczeni GLU w ośrodkach w latach czerwiec 2008-grudzień 2014. Kryteria włączenia: + Dzieci w wieku 1-17,9 lat. + Zdiagnozowana ALL PH(-). + Poziom sMTX (serum MTX): - o >250 µmol/L w 24 h od rozpoczęcia podawania MTX, - o albo >30 µmol/L w 36 h od rozpoczęcia podawania MTX, - o albo >10 µmol/L w 42 h od rozpoczęcia podawania MTX. + Zmniejszona funkcja nerek zdefiniowana jako co najmniej 50% wzrost stężenia kreatyniny od początku leczenia HDMTX. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:	
Kategoria	Wszyscy pacjenci (N=47)
Liczba kursów HDMTX	50
Wiek (lata), mediana (zakres)	8 (1–17,9)
Płeć, K/M n(%)	20 (43) / 27 (57)
Powierzchnia ciała (m ²), mediana (zakres)	1,0 (0,5–2,2)
Wzrost (m), mediana (zakres)	1,3 (0,9–1,9)
Waga (kg), mediana (zakres)	28 (11–88)
Choroba podstawowa	
R-komórkowa ALL, n (%)	7 (15)
B-prekursorowa ALL, n (%)	40 (85)
Grupa ryzyka	
Standardowe ryzyko, n (%)	21 (45)
Pośrednie ryzyko, n (%)	16 (34)

Wysokie ryzyko, n (%)	10 (21)
Schemat leczenia choroby podstawowej	
Standardowe i pośrednie ryzyko	8 kursów HDMtx 5 g/m ²
Wysokie ryzyko	6 kursów HDMtx 5 g/m ²
INTERWENCJA	
Interwencje:	
+ GLU: 50 jednostek/kg, z maksymalną dawką wynoszącą 2 000 jednostek.	
Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:	
Czas od rozpoczęcia HDMTX do podania GLU (h), mediana (zakres)	45 (32–82)
Dawka GLU (UI/kg), mediana (zakres)	50 (44,3–53,5)
Liczba kursów HDMTX, w których podano 1 dawkę GLU	49
Liczba kursów HDMTX, w których podano 2 dawki GLU	0
Liczba kursów HDMTX, w których podano 3 dawki GLU	1
+ Leukoworyna: przed podaniem GLU, kwas folinowy był podawany dożylnie zgodnie ze standardowymi wytycznymi (np. stężenie MTX [cMtx; $\mu\text{mol/L}$] $\times$ masa ciała [kg] = dawka LV w mg). Aby uniknąć nadmiernego stężenia Ca ⁺⁺ , leukoworyna mogła być zastąpiona izoworyną lub lewofolinianem sodu w dawce stanowiącej 50% dawki kwasu folinowego jako LV. Leczenie kwasem folinowym kontynuowano, aż cMtx < 0,2 $\mu\text{mol/L}$ (= 200 nM). Minimalna pojedyncza dawka LV wynosiła 15 mg/m ² /dawkę. Leczenie kwasem folinowym przzerwano przed podaniem GLU i wznowiono 2-4 godziny po podaniu GLU.	
+ Nawodnienie w ilości 3000 ml/m ² /24 godziny zostało zwiększone o 50% do 4500 ml/m ² /24 godziny w przypadku dysfunkcji nerek, przy wzroście stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 50% (od rozpoczęcia infuzji HDMtx do zakończenia infuzji Mtx) oraz w przypadku znacznie opóźnionej eliminacji Mtx. U wszystkich pacjentów mierzono ilość wydalanego moczu, a w razie potrzeby podawano diuretyki, takie jak furosemid.	
PUNKTY KOŃCOWE	
+ Poprawa funkcji nerek – za pomocą monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy: - o Stężenie kreatyniny w surowicy przed HDMTX ($\mu\text{mol/L}$). - o Wzrost stężenia kreatyniny po 24 godzinach (%). - o Stężenie kreatyniny w surowicy przed podaniem GLU ($\mu\text{mol/L}$). - o Maksymalny wzrost stężenia kreatyniny (%). - o Normalizacja stężenia kreatyniny (dni). - o Czas maksymalnego wzrostu stężenia kreatyniny (godziny po rozpoczęciu infuzji HDMTX).	
+ Redukcja stężenia MTX w surowicy – stężenie MTX w surowicy było monitorowane u wszystkich pacjentów w 24., 36., 42., 48., 54. i 60. godzinie, a następnie aż do osiągnięcia stężenia MTX w surowicy $\leq 0,2 \mu\text{mol/L}$. Poziom MTX był mierzony za pomocą jednej z dwóch metod immunoenzymatycznych: techniki immunoenzymatycznej wzmacnionej enzymatycznie (EMIT) lub immunoenzymatycznego testu fluorescencyjno-polaryzacyjnego (FPIA 1–2, n = 50). U siedmiu pacjentów zastosowano zarówno metody EMIT/FPIA 2, jak i HPLC. - o Maksymalne stężenie MTX w surowicy ($\mu\text{mol/L}$). - o Stężenie MTX w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) po 36 godzinach. - o Stężenie MTX w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) po 42 godzinach. - o Stężenie MTX w surowicy przed podaniem GLU ($\mu\text{mol/L}$). - o Godziny, w których stężenie MTX $\leq 0,2 \mu\text{mol/L}$.	
+ Redukcja stężenia MTX po podaniu GLU (test immunologiczny) (%).	
+ Redukcja stężenia MTX po podaniu GLU (HPLC) (%).	
+ Częstość podania dializy.	
+ Śmiertelność związana z DME.	
+ Toksyczność – oceniano objawy toksyczności, takie jak mukositis, reakcje skórne, mielosupresja i hepatotoksyczność, zgodnie z kryteriami CTCAE v. 3.0.	
+ Ponowne wprowadzenie schematu leczenia MTX po epizodzie zmniejszonego klirensu.	

15.6.6. Badanie jednoramienne Widemann 1997 [9]

Tabela 88. Charakterystyka badania Widemann 1997

Widemann, 1997					
Carboxypeptidase-G 2, Thymidine, and Leucovorin Rescue in Cancer Patients With Methotrexate-Induced Renal Dysfunction					
METODYKA					
Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Cel badania: opracowanie protokołu „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use) GLU w trybie ratunkowym wraz z tymidyną i leukoworyną u pacjentów, u których rozwinęła się nefrotoksyczność podczas przyjmowania dużych dawek MTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: w badaniu wystąpiły dwa przypadki śmierci pacjentów pomimo zastosowania GLU. Jakość badania: 4/8 NICE Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: b.d. Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie została podana (ośrodki w USA i Europie). Okres obserwacji: okres obserwacji obejmował monitorowanie pacjentów do momentu powrotu funkcji nerek do normy. Mediana czasu normalizacji poziomu kreatyniny wyniosła 22 dni po rozpoczęciu infuzji MTX. W niektórych przypadkach obserwacja trwała do 70 dni, z wyjątkiem pacjentów, którzy zmarli przed zakończeniem monitorowania. Analiza statystyczna: dane zbierane od pacjentów zostały przeanalizowane przy użyciu metod statystyki opisowej (mediana, zakresy, częstości i procenty). Podejście do testowania hipotezy: n.d.					
POPULACJA					
Pacjenci leczeni GLU w ośrodkach między styczniem 1995 a marcem 1996. Kryteria włączenia: Pacjenci byli kwalifikowani do leczenia GLU i terapii ratunkowej tymidyną, jeśli spełniali jedno z poniższych kryteriów: + Opóźniona eliminacja MTX (MTX) – stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ po 42 godzinach lub więcej od rozpoczęcia infuzji wysokodawkowego MTX. + Dysfunkcja nerek wywołana MTX: - o Poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy lub - o Klirens kreatyniny $\leq 60 \text{ mL/min/m}^2$ oraz - o Opóźniona eliminacja MTX (stężenie MTX w osoczu > 2 odchylenia standardowe powyżej średniej, co najmniej 12 godzin po podaniu MTX). Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:					
Kategoria		Wszyscy pacjenci (N=20)	Kostniakomięsak (n=11)	NHL/ALL (n=8)	Rak żołądka (n=1)
Wiek (lata)	mediana	16	16	16,5	60
	zakres	0,3-60	12-48	0,3-45	-
Płeć (kobiety/mężczyźni)		8/12	4/7	4/4	-/1
Terapia MTX					
Dawka (g/m^2)		-	12	2,5-8,0	3
Czas trwania infuzji (h)		-	4	24	2
Liczba cykli		2 (1-10)	5 (1-10)	2(1-6)	3
Początek badania					
Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$)	mediana	201	485	23,5	33
	zakres	3,4-1,290	78-1,290	3,4-247	-
Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h)	mediana	46	44	48	29
	zakres	12-192	12-48	36-192	-

Leczenie przed GLU					
Stężenie MTX (μmol/L)	mediana	42	89,1	6,4	28
	zakres	1,1-460	2,4-460	1,1-145	-
Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h)	mediana	67	64	81	37
	zakres	22-294	22-100	47-294	-
Poziom kreatyniny we krwi (mg%) przed wstrzyknięciem MTX	mediana	0,7	0,7	0,8	1,1
	zakres	0,2-4,8	0,5-4,8	0,2-1,1	-
Poziom kreatyniny we krwi (mg%) na początku badania	mediana	3,2	4,0	2,2	4,0
	zakres	0,8-5,2	2,2-4,9	1,2-5,2	

INTERWENCJA

15.6.7. Badanie jednoramienne Widemann 2010 [10]

Tabela 89. Charakterystyka badania Widemann 2010

Widemann, 2010			
Glucarpidase, Leucovorin, and Thymidine for High-Dose Methotrexate-Induced Renal Dysfunction: Clinical and Pharmacologic Factors Affecting Outcome			
METODYKA			
Otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GLU lub GLU i tymidyny w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use) w leczeniu i poprawie wyników u pacjentów z nefrotoksycznością indukowaną przez wysokie dawki MTX (HDMTX). Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: nie. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: łącznie 100 pacjentów zostało włączonych do ratunkowej terapii GLU, gdzie 5 pacjentów posiadało niepełny zestaw danych. Ostatecznie 14 pacjentów otrzymało GLU z uwagi na wcześniejsze występowanie toksyczności stopnia 4 przed podaniem GLU (grupa 1), u pozostałych 81 pacjentów, którzy otrzymali GLU nie wystąpiła toksyczność stopnia 4 przed podaniem GLU (grupa 2). W 1. grupie łącznie 5 pacjentów zmarło z przyczyn związanych z leczeniem oraz 1 pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z leczeniem. W 2. grupie łącznie 1 pacjent zmarł z przyczyn związanych z leczeniem oraz 3 pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z leczeniem oraz dodatkowo 2 pacjentów posiadało niepełny zestaw danych. Jakość badania: NICE (8/8). Klasyfikacja AOTMiT: IID. Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie została podana (ośrodki zarówno w USA jak i poza). Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji związany z monitorowaniem pacjentów od momentu infuzji MTX wynosił 77 dni. Analiza statystyczna: dane zbierane od pacjentów, zostały przeanalizowane przy użyciu metod statystyki opisowej (mediana, zakresy, częstości i procenty). W przypadku analizy cech związanych z wynikami leczenia początkowo zastosowano jednoczynnikową analizę regresji logistycznej. Na podstawie tego wstępnego etapu przeprowadzono analizę wieloczynnikowej regresji logistycznej, uwzględniając wszystkie zmienne, które były statystycznie istotne ($P \leq 0,10$) w analizie jednoczynnikowej. Parametry wykazujące doskonałą zgodność z wynikiem nie mogły zostać uwzględnione w analizie. Podejście do testowania hipotezy: n.d.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: Pacjenci w każdym wieku z nefrotoksycznością wywołaną przez MTX i opóźnionym wydalaniem MTX kwalifikowali się do leczenia glukarpidazą, jeśli spełniali jeden z dwóch warunków: + stężenie MTX w osoczu wynosiło $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ≥ 42 godzin po rozpoczęciu infuzji HDMTX; + stężenie kreatyniny w surowicy było $\geq 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy lub klirens kreatyniny wynosił $\leq 60 \text{ mL/min/m}^2$, a stężenie MTX w osoczu było ≥ 2 odchylenia standardowe powyżej średniej ≥ 12 godzin po podaniu MTX. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:			
Kategoria		Wszyscy pacjenci* N=100	
		Tymidyna (+) n=44	Tymidyna (-) n=56
Wiek, lata	mediana	18	15
	zakres	0,3-82	2,5-79
Płeć (n)	kobieta	17	20
	mężczyzna	27	36
Dawka MTX (g/m ²)	mediana	7,4	8
	zakres	0,0025-12	1-12

Czas infuzji MTX (h)	mediana	4	4
	zakres	1-24	2-36
Cykl MTX, w którym wystąpiła toksyczność	mediana	2	1
	zakres	1-10	1-19
Poziom MTX w surowicy (μmol/L) na początku badania	mediana	53	51,3
	zakres	0,1-1,290	2,0-5,800
Poziom MTX w surowicy (μmol/L) przed leczeniem GLU	mediana	28,2	12,3
	zakres	<037-849	0,8-835
Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h) na początku badania	mediana	48	46
	zakres	12-294	4-120
Czas od rozpoczęcia infuzji MTX (h) przed leczeniem GLU	mediana	96	66
	zakres	22-294	22-192
Stężenie kreatyniny w surowicy, mg/dL przed infuzją MTX	mediana	0,8	0,7
	zakres	0,2-4,8	0,3-3,7
Stężenie kreatyniny w surowicy, mg/dL na początku badania	mediana	4,0	2,8
	zakres	0,6-11,8	1,1-6,1

*wśród nich pacjenci z: ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem nieziarniczym (n=49), kostniakomięsakiem (n=42) oraz innymi nowotworami, np. rak żołądka, mięsak, rak piersi, reumatoidalne zapalenie stawów, chłoniak Hodgkina, ostra białaczka szpikowa (n=9)

INTERWENCJA

Interwencje:

- + **GLU:** podawana dożylnie przez 5 minut w jednej dawce, dwóch dawkach w odstępie 24 godzin lub trzech dawkach co 4 godziny, w dawce 50 jednostek/kg. Stosowano różne schematy dawkowania w celu oceny, czy druga i trzecia dawka mogą dodatkowo obniżyć stężenie MTX w osoczu. Opóźnioną dawkę GLU można było podać pacjentom, u których po początkowej dawce (dawkach) uzyskano zmniejszenie stężenia MTX w osoczu o $\geq 90\%$, ale u których utrzymywało się stężenie MTX $\geq 1 \mu\text{mol/L}$.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Liczba dawek GLU (n), liczba pacjentów	1	65
	2	28
	3	7

- + **Leukoworyna:** podawana w dawce 1 g/m^2 dożylnie co 6 godzin lub zgodnie z wytycznymi placówki przed podaniem GLU oraz w dawce 250 mg/m^2 dożylnie co 6 godzin przez 48 godzin po podaniu ostatniej dawki GLU. Dalsze dawkowanie i czas trwania leczenia leukoworyną były dostosowane na podstawie stężenia MTX w osoczu, określanego za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej odwróconej fazy (pacjenci 1-83) lub komercyjnego testu na MTX (pacjenci 84-100).
- + **Tymidyna:** w dawce $8 \text{ g/m}^2/\text{d}$, podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez ≥ 48 godzin po ostatniej dawce GLU i aż do osiągnięcia stężenia MTX w osoczu poniżej $1 \mu\text{mol/L}$, w połączeniu z leukoworyną i glukarpidazą u pierwszych 35 leczonych pacjentów. Następnie stosowanie tymidyny ograniczono do pacjentów z długotrwałą ekspozycją na MTX (≥ 96 godzin od rozpoczęcia infuzji) przed podaniem GLU lub z ciężką toksycznością MTX, taką jak: mucositis stopnia ≥ 3 , liczba płytek krwi $\leq 50\ 000/\mu\text{L}$, liczba neutrofilów $\leq 900/\mu\text{L}$ w momencie składania wniosku o podanie GLU.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja stężenia MTX oraz DAMPA w surowicy krwi** – oceniano, jak szybko i skutecznie glukarpidaza obniża stężenie MTX w osoczu pacjentów. Próbkę krwi do oznaczenia stężenia MTX i DAMPA pobierano bezpośrednio przed podaniem GLU oraz 15, 30, 60 i 120 minut po jej podaniu. Następnie próbki pobierano raz dziennie, przed kolejnymi dawkami GLU oraz 60 minut po ich podaniu i analizowano.
- + **Toksyczność związana z leczeniem MTX** – zgodnie z Kryteriami Toksyczności Narodowego Instytutu Raka (CTC) w wersji 2.0. Monitorowano występowanie toksyczności stopnia 4 i 5, w tym mielosupresji, zapalenia błon śluzowych, sepsy i innych poważnych działań niepożądanych.
- + **Zdarzenia niepożądane (AE) związane z leczeniem GLU** – liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu GLU.
- + **Poziomy LV i oraz jej aktywnego metabolitu, 5-metyltetrahydrofolianu (5-mTHF)** – przed i po podaniu GLU za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

- + **Obecność przeciwciał przeciwko GLU** – próbki osocza do oznaczenia poziomu przeciwciał przeciwko glukarpidazie pobierano w 3., 7. i 14. dniu po pierwszej dawce GLU i analizowano.
- + **Toksyczność związana z leczeniem tymidyną** – zgodnie z Kryteriami Toksyczności Narodowego Instytutu Raka (CTC) w wersji 2.0.
- + **Poprawa funkcji nerek** – monitorowano czas do odzyskania prawidłowej funkcji nerek, definiowanej jako spadek stężenia kreatyniny w surowicy mieszczące się w granicach normy.
- + **Śmiertelność** — analizowano liczbę zgonów bezpośrednio związanych z toksycznością MTX oraz zgonów niezwiązanych bezpośrednio z toksycznością MTX.
- + **Analiza czynników związanych z rozwojem ciężkiej (stopień 4) lub śmiertelnej toksyczności** – w celu oceny związku między cechami wyjściowymi (np. wiek, płeć, diagnoza, dawka MTX, czas trwania infuzji, poziom kreatyniny w surowicy) a rozwojem ciężkiej toksyczności i śmierci po podaniu GLU.

15.7. Charakterystyka badań post hoc

15.7.1. Badanie Janeway 2023 [19] – analiza zbiorcza z badań Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010

Tabela 90. Charakterystyka badania Janeway 2023

Janeway, 2023	
A pooled subgroup analysis of glucarpidase treatment in 86 pediatric, adolescent, and young adult patients receiving high-dose methotrexate therapy in open-label trials	
METODYKA	
Analiza zbiorcza post hoc danych pochodzących z czterech jednoramiennych badań klinicznych dotyczących stosowania GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use). Cel badania: scharakteryzowanie skuteczności i bezpieczeństwa GLU u podgrupach wiekowych pacjentów pediatrycznych, młodzieży i młodych dorosłych. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: w badaniach źródłowych nie stosowano zaślepienia. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: spośród 271 pacjentów spełniających kryteria badania, 86 miało dostępne wyniki pomiarów MTX po podaniu GLU i zostało włączonych do analizy HPLC. Źródło finansowania: Protherics Medicines Development Ltd. Liczba ośrodków: badanie 001: 29, badanie 002: 149, badanie 003: 48, badanie 006: 136. Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji wynosił 22 dni po podaniu GLU, w kontekście oceny odzyskiwania funkcji nerek. Analiza statystyczna: główna populacja analizy (populacja centralna HPLC) obejmowała wszystkich pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych, którzy mieli jedno lub więcej ocen stężenia MTX z testów HPLC po pierwszej dawce GLU. Analizy wrażliwości przeprowadzono w populacji lokalnych testów MTX, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy mieli jedno lub więcej ocen stężenia MTX z lokalnych testów immunologicznych po pierwszej dawce GLU. Dla analizy CIR liczba i procent pacjentów, którzy osiągnęli CIR, zostały podsumowane z 95% przedziałami ufności (CI) za pomocą metody Newcombe'a i Altmana. Populacja oceny funkcji nerek, w której oceniano odzyskiwanie funkcji nerek, obejmowała pacjentów z pomiarem stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem GLU oraz jednym lub więcej pomiarami stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu GLU. Populacja bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek GLU lub którzy mieli dowody na obserwację po otrzymaniu pierwszej dawki GLU. Wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej (mediana, zakresy, częstości i procenty). Podejście do testowania hipotezy: n.d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: Badanie 001: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >5 po ≥ 42 godzinach LUB stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >1 po ≥ 42 godzinach, $>0,4$ po ≥ 48 godzinach ORAZ niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$ i/lub wydalanie moczu $<500 \text{ ml/24 godziny}$. Badanie 002: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) ≥ 10 po ≥ 42 godzinach LUB stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, oraz niewydolność nerek $\text{sCr} \geq 1,5 \times \text{GGN}$, lub $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$. Badanie 003: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, >10 po >36 godzinach, >5 po >42 godzinach, >3 po >48 godzinach ORAZ niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$ i wzrastające podczas leczenia MTX, lub zmniejszona diureza. Badanie 006: + Kostniakomęsak: stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >50 po 24 godzinach, >5 po 48 godzinach. + Wszyscy inni pacjenci: stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >10 po >42 godzinach LUB stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, oraz niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$, lub $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:	
Kategoria	Populacja MTX HPLC (N = 86)

	Niemowlęta ≥28 dni do <2 lat (n=1)	Dzieci ≥2 lat do <12 lat (n=16)	Nastolatki ≥12 lat do <15 lat (n=24)	Młodzi dorośli ≥15 lat do <25 lat (n=45)
Dane demograficzne				
Wiek, lata (zakres)	0,4	10 (5-11)	13 (12-14)	16 (15-24)
Płeć	n=1	n=10	n=20	n=34
Kobiety n (%)	1 (100)	7 (70,0)	14 (70,0)	11 (32,4)
Waga	n=1	n=16	n=23	n=43
Waga, kg (zakres)	6,6	41,0 (18,8-64,0)	51,3 (30,0-98,0)	69,8 (30,0-134,0)
BSA	n=1	n=16	n=23	n=43
BSA, m ² (zakres)	0,3	1,3 (0,8-1,7)	1,5 (1,1-2,3)	1,9 (1,3-2,7)
Typ nowotworu, n (%)	n=1	n=16	n=23	n=43
ALL	1 (100)	4 (26,7)	1 (4,8)	9 (20,9)
NHL	0	1 (6,7)	3 (14,3)	10 (23,3)
Kostniakomięsak	0	10 (66,7)	15 (71,4)	22 (51,2)
Inny	0	0	2 (9,5)	2 (4,7)
Dane kliniczne				
Dawka	n=1	n=16	n=24	n=43
Dawka MTX, g/m ²	4,0	12,0 (1,0-20,0)	12,0 (2,0-20,0)	8,0 (1,0-18,0)
Pierwsza dawka GLU	n=1	n=15	n=21	n=43
Pierwsza dawka GLU, Jednostek/kg (zakres)	52,3	50,0 (44,3-54,9)	50,0 (31,0-51,7)	50,0 (14,9-60,0)
Liczba dawek GLU n (%)	n=1	n=16	n=24	n=45
1	1 (100)	7 (43,8)	17 (70,8)	29 (64,4)
2	0	8 (50,0)	7 (29,2)	13 (28,9)
3	0	1 (6,3)	0	3 (6,7)
Czas pomiędzy MTX a GLU	n=1	n=16	n=22	n=44
Czas pomiędzy MTX a GLU, dni (zakres)	5	3 (2-4)	3 (2-6)	3 (2-9)
Stężenie MTX przed podaniem GLU	n=1	n=13	n=22	n=43
Stężenie MTX przed podaniem GLU, μmol/L (zakres)	5,7	283,0 (1,3-849,1)	57,8 (0,1-708,4)	36,4 (0,03-337,4)
Klirens kreatyniny	n=1	n=16	n=19	n=42
Znormalizowana wartość wyjściowa (przed glukarpidazą), klirens kreatyniny (mL/min/1,73 m ²)	182,8	33,7 (21,9 – 156,2)	44,8 (13,8-173,0)	46,4 (16,8-130,1)
<15 mL/min/1,73m ² , n (%)	0	0		
≥15 do <30 mL/min/1,73m ² , n (%)	0	6 (37,5)	2 (8,3)	8 (17,7)
≥30 do <60 mL/min/1,73m ² , n (%)	0	5 (31,3)	10 (41,7)	24 (53,3)
60 mL/min/1,73m ² , n (%)	1 (100)	5 (31,3)	6 (25,0)	10 (22,2)
Niewydolność wątroby n (%)				

Bilirubina >3 × ULN	0	4 (26,7)	5 (23,8)	6 (15,0)
-------------------------------	---	----------	----------	----------

INTERWENCJA

+ **GLU:** pacjenci otrzymywali glukarpidazę w dawce 50 Jednostek/kg dożylnie. W niektórych przypadkach podawano dodatkowe dawki w zależności od poziomu MTX.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Badanie 001:

Dawki	Poziom MTX we krwi	Czas od rozpoczęcia podawania MTX
Pierwsza dawka (50 j/kg)	-	-
Druga dawka (50 j/kg)	>1 µmol/L	>24 godzin po pierwszej dawce

Badanie 002:

Kryterium	Poziom MTX we krwi	Czas od rozpoczęcia podawania MTX	Dodatkowe informacje
Pierwsza dawka (50 j/kg)	-	-	-
Druga dawka (50 j/kg):			
(i)	≥1 µmol/L	>24 godzin po pierwszej dawce	jeśli poziom MTX zmniejszył się o ≥90% (lub o 1 log), ale nadal wynosił ≥1 µmol/L.
(ii)	>100 µmol/L	>48 godzin po pierwszej dawce	-
Trzecia dawka (50 j/kg):			
(i)	-	-	Podawanie co 4 godziny

Badanie 003:

Kryterium	Poziom MTX we krwi	Czas od rozpoczęcia podawania MTX	Dodatkowe informacje
Pierwsza dawka (50 j/kg)	-	-	-
Druga dawka (50 j/kg)	>1 µmol/L	-	W zależności od stężenia MTX - jeśli poziom MTX zmniejszył się o 1 log, ale nadal wynosił >1 µmol/L.

Badanie 006:

Kryterium	Poziom MTX we krwi	Czas od rozpoczęcia podawania MTX
Pierwsza dawka (50 j/kg):	-	-
Druga dawka (50 j/kg):	>100 µmol/L	48 godzin

Dodatkowe leczenie towarzyszące: w badaniach stosowano leukoworynę, której podanie było ograniczone do 2-4 godzin przed lub po podaniu GLU, w zależności od badania. U pacjentów stosowano także alkalizację moczu w celu utrzymania zasadowego pH moczu oraz nawodnienie dożylnie w celu utrzymania odpowiedniej diurezy.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

+ **Odsetek pacjentów osiągających CIR w stężeniu MTX w osoczu** – na podstawie centralnego testu laboratoryjnego HPLC. Osiągnięcie CIR zdefiniowano jako stężenie MTX w osoczu ≤1 µmol/L we wszystkich pomiarach po pierwszej dawce GLU.

Drugorzędowe punkty końcowe:

+ **Odsetek pacjentów z odbiciem MTX** – zdefiniowanym jako odbicie stężenia MTX dwukrotnie lub wyższe od najniższego stężenia MTX i większe niż 1 µmol/L powyżej najniższego stężenia MTX, po początkowym spadku stężenia MTX po podaniu GLU.

+ **Poprawa funkcji nerek** – na podstawie zmian stężenia kreatyniny w surowicy mierzonych w czasie.

+ **Analizy farmakokinetyczne MTX, DAMPA** – na podstawie centralnego testu laboratoryjnego HPLC.

+ **Bezpieczeństwo – Zdarzenia niepożądane (AEs)** – ceniane na podstawie proporcji pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi (AEs) zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3 oraz laboratoryjnymi nieprawidłowościami, które pogorszyły się o dwa lub więcej stopni CTCAE.

15.7.2. Badanie Widemann 2014 [20] – analiza zbiorcza z badań Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997, Widemann 2010

Tabela 91. Charakterystyka badania Widemann 2014

Widemann-2014					
Efficacy of Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy					
METODYKA					
Analiza zbiorcza post hoc danych pochodzących z czterech jednoramiennych badań klinicznych dotyczących stosowania GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. compassionate use). Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa GLU u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek po terapii dużymi dawkami MTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: w badaniach źródłowych nie stosowano zaślepienia. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: podano liczbę pacjentów, którzy mieli dostępne dane do analizy: analiza skuteczności: łączna liczba pacjentów: 476, pacjenci z potwierdzonymi danymi dotyczącymi skuteczności: 169 (35,5%); analiza poprawy funkcji nerek: łączna liczba pacjentów: 476, pacjenci z potwierdzonymi danymi dotyczącymi poprawy funkcji nerek: 447 (93,9%). Pacjenci zostali wykluczeni z analizy skuteczności, jeśli nie mieli co najmniej jednego pomiaru stężenia MTX przed i po podaniu GLU. Podobnie, pacjenci zostali wykluczeni z analizy odzyskiwania funkcji nerek, jeśli nie mieli co najmniej jednego pomiaru stężenia kreatyniny przed i po podaniu GLU. Źródło finansowania: badania te były częściowo finansowane przez Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Cancer Institute, Center for Cancer Research. Liczba ośrodków: badanie 001: 29, badanie 002: 149, badanie 003: 48, badanie 006: 136. Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji wynosił 22 dni po podaniu GLU, w kontekście oceny odzyskiwania funkcji nerek. Analiza statystyczna: wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej (średnie i odchylenia standardowe, mediany i zakresy, częstości i procenty). Użyto testów statystycznych do oceny istotności różnic w stężeniach MTX i kreatyniny przed i po podaniu GLU. Analizę regresji Użyto do oceny wpływu różnych czynników na skuteczność GLU i odzyskiwanie funkcji nerek. Podejście do testowania hipotezy: n.d.					
POPULACJA					
Kryteria włączenia: Badanie 001: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >5 po ≥ 42 godzinach LUB stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >1 po ≥ 42 godzinach, $>0,4$ po ≥ 48 godzinach ORAZ niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$ i/lub wydalanie moczu $<500 \text{ ml}/24 \text{ godziny}$. Badanie 002: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) ≥ 10 po ≥ 42 godzinach LUB Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, oraz niewydolność nerek $\text{sCr} \geq 1,5 \times \text{GGN}$, lub $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{min}$. Badanie 003: + Stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, >10 po >36 godzinach, >5 po >42 godzinach, >3 po >48 godzinach ORAZ niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$ i wzrastające podczas leczenia MTX, lub zmniejszona diureza. Badanie 006: + Kostniakomięsak: stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >50 po 24 godzinach, >5 po 48 godzinach. Wszyscy inni pacjenci: stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >10 po >42 godzinach LUB stężenie MTX ($\mu\text{mol/L}$) >2 odchylenia standardowe po >12 godzinach, oraz niewydolność nerek $\text{sCr} >1,5 \times \text{GGN}$, lub $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{min}$. Kryteria wykluczenia: n.d. Charakterystyka populacji:					
Kategoria	łącznie (N=169)	Badanie 001 (n=28)	Badanie 002 (n=84)	Badanie 003 (n=30)	Badanie 006 (n=27)
Wiek (lata), mediana (zakres)	20 (0-84)	51 (18-75)	17 (0,4-82)	17 (5-67)	16 (5-84)
Wiek (lata)					
<12	17 (10,1)	0	10 (11,9)	4 (13,3)	3 (11,1)

12–18	55 (34,5)	0	35 (41,7)	9 (30,0)	11 (40,7)
18–65	73 (43,2)	25 (89,3)	29 (34,5)	10 (33,3)	9 (33,3)
≥65	16 (9,5)	3 (10,7)	8 (9,5)	1 (3,3)	4 (14,8)
NR	8 (4,7)	0	2 (2,4)	6 (20,0)	0
Płeć					
Kobiety	40 (23,7)	NR	30 (35,7)	NR	10 (37,0)
Mężczyźni	59 (34,9)	NR	42 (50,0)	NR	17 (63,0)
NR	70 (41,4)	28 (100)	12 (14,3)	30 (100)	0
Typ nowotworu					
ALL	30 (17,8)	9 (32,1)	9 (10,7)	9 (30,0)	3 (11,1)
Chłoniaki nieziarniackie	40 (23,7)	12 (42,9)	14 (16,7)	8 (26,7)	6 (22,2)
PCNSL	14 (8,3)	5 (17,9)	3 (3,6)	2 (6,7)	4 (14,8)
Kostniakomięsak	54 (32,0)	0	38 (45,2)	4 (13,3)	12 (44,4)
Inny	13 (7,7)	2 (7,1)	7 (8,3)	2 (6,7)	2 (7,4)
NR	18 (10,7)	0	13 (15,5)	5 (16,7)	0
Średnie (zakres) stężenie kreatyniny w surowicy przed podaniem GLU (n=156) ,	2,7 mg/dL (0,7–10,2)	–	–	–	–
Średni (zakres) czas między podaniem MTX a pierwszą dawką GLU (n=157) ,	3 days (2–12)	–	–	–	–
Liczba (%) pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę GLU podczas leczenia	118 (69,8%)	–	–	–	–
Liczba (%) pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki GLU podczas leczenia	45 (26,6%)	–	–	–	–
Liczba (%) pacjentów, którzy otrzymali trzy dawki GLU podczas leczenia	6 (3,6%)	–	–	–	–

INTERWENCJA

- + **GLU:** pacjenci otrzymywali glukarpidazę w dawce 50 Jednostek/kg dożylnie. W niektórych przypadkach podawano dodatkowe dawki w zależności od poziomu MTX.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:**Badanie 001:**

- + **GLU:** 50 jednostek/kg; druga dawka u pacjentów ze stężeniem MTX >0,1 µmol/L >24 godziny po pierwszej dawce.
- + **Leukoworyna:** nie powinna być podawana w ciągu 4 godzin przed podaniem GLU. Po podaniu GLU, leukoworyna powinna być podawana na poziomie określonym przez stężenie MTX w surowicy (na podstawie lokalnego testu), ale nie mniej niż 15 mg/m² co 6 godzin, aż do uzyskania dwóch pomiarów MTX, 24 godziny od siebie, <0,1 µmol/L.
- + Czasy pobierania próbek MTX: przed podaniem GLU, 15 minut po podaniu GLU, następnie po 1 godzinie, 4 godzinach i co 24 godziny, aż stężenie MTX będzie <0,1 µmol/L.

Badanie 002:

- + **GLU:** 50 jednostek/kg; druga dawka u pacjentów ze spadkiem stężenia MTX ≥90% (lub 1 log) ale ≥1 µmol/L 24 godziny po pierwszej dawce, lub druga dawka 48 godzin po pierwszej dawce u pacjentów ze stężeniem MTX przed podaniem GLU >100 µmol/L.
- + **Leukoworyna:** powinna być podawana w dawce dożylnej 1000 mg/m² co 6 godzin i, jeśli to możliwe, nie podawana 2 godziny przed i 2 godziny po podaniu GLU. Po podaniu GLU dawka LV wynosiła 250 mg/m² co 6 godzin przez łącznie 48 godzin, a następnie dawka LV powinna być oparta na lokalnych pomiarach stężenia MTX w osoczu.

- + Cząsy pobierania próbek MTX: przed podaniem GLU, 15 minut, 30 minut, 1 godzina i 2 godziny po podaniu GLU, a następnie codziennie.

Badanie 003:

- + **GLU:** 50 jednostek/kg; druga dawka u pacjentów ze spadkiem stężenia MTX >1 log, ale nadal >1 µmol/L.
- + **Leukoworyna:** ze względu na potencjalną interakcję GLU i LV, podawanie LV powinno być przerwane 4 godziny przed podaniem GLU i wznowione 1 godzinę po ostatniej dawce GLU. W ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu GLU, leukoworyna powinna być podawana w dawce 100 mg/m² co 6 godzin przez 4 dawki, a następnie przyspieszony schemat ratunkowy przez 5 dni.
- + Cząsy pobierania próbek MTX: przed podaniem GLU, następnie 15 minut, 30 minut, 1 godzina i 2 godziny po podaniu GLU.

Badanie 006:

- + **GLU:** 50 jednostek/kg; druga dawka po 48 godzinach u pacjentów ze stężeniem MTX przed podaniem GLU >100 µmol/L.
- + **Leukoworyna:** przed podaniem GLU pacjenci powinni otrzymywać leukoworynę dożylnie, w dawce 1,000 mg/m² co 6 godzin lub zgodnie z lokalną praktyką. Leukoworyna nie powinna być podawana 2 godziny przed i 2 godziny po podaniu GLU. Po podaniu GLU, leukoworyna powinna być podawana w dawce dożylnej 250 mg/m² co 6 godzin przez łącznie 48 godzin, po czym dawka LV może być dostosowana na podstawie lokalnych pomiarów stężenia MTX w osoczu.
- + Cząsy pobierania próbek MTX: przed podaniem GLU, 15 minut, 1 godzina i 2 godziny po podaniu GLU, a następnie codziennie przez 8 dni.

Dodatkowe leczenie towarzyszące: w badaniach stosowano nawadnianie dożylne i alkalizację moczu.

PUNKTY KOŃCOWE**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**

- + **Szybka i trwała, klinicznie istotna redukcja (RSCIR) stężenia MTX w surowicy** – zdefiniowanego jako osiągnięcie stężenia MTX ≤1 µmol/L we wszystkich oznaczeniach po podaniu GLU oceniane metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).
- + **Procentowa redukcja stężenia MTX** – od wartości przed podaniem GLU do wartości po podaniu.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- + **Poprawa funkcji nerek** – oceniane na podstawie zmian w stężeniu kreatyniny w surowicy przed i po podaniu GLU. Poprawę funkcji nerek zdefiniowano jako powrót stężenia kreatyniny do stopnia 0 lub 1 według CTCAE.
- + **Farmakokinetyka MTX (MTX) i DAMPA** – analizowana za pomocą HPLC.
- + **Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych (AEs)** – klasyfikowane zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3, w tym częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem GLU, takich jak parestezje i zaczerwienienia.

15.8. Charakterystyka badań kohortowych

15.8.1. Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Christensen 2012 [15]

Tabela 92. Charakterystyka badania Christensen 2012

Christensen, 2012				
Resumption of High-dose Methotrexate after Acute Kidney Injury and Glucarpidase Use in Pediatric Oncology Patients				
METODYKA				
Jednoośrodkowe badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Cel badania: ocena bezpieczeństwa i możliwości wznowienia terapii wysokimi dawkami MTX (HDMTX) po leczeniu glukarpidazą u pacjentów pediatrycznych, którzy doświadczyli ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w St. Jude Children's Research Hospital. Opis metody randomizacji: n.d. Zaslepienie: n.d. Opis metody zaslepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: w badaniu wzięło udział 20 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymali glukarpidazę po wystąpieniu ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. Spośród tych pacjentów: 13 pacjentów zostało ponownie poddanych terapii HDMTX po leczeniu glukarpidazą; 2 pacjentów nie miało zaplanowanych dalszych kursów HDMTX zgodnie z ich planem leczenia; 5 pacjentów miało wszystkie przyszłe kursy HDMTX pominięte na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, prawdopodobnie z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji leczenia. Jakość badania: NOS 6/9. Klasyfikacja AOTMiT: IVA. Źródło finansowania: American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC), Cancer Center Support grant CA21765. Liczba ośrodków: 1 (USA). Okres obserwacji: najdłuższy okres obserwacji pacjentów, w którym raportowano wyniki, dotyczył czasu do wznowienia terapii HDMTX po podaniu GLU i wynosił on 70 dni. Analiza statystyczna: wyniki przedstawiono przy użyciu metod statystyki opisowej (mediany, zakresy, częstości i procenty). Podejście do testowania hipotezy: n.d.				
POPULACJA				
Pacjenci, którzy byli leczeni GLU w ośrodku w okresie od 1 października 1998 do 31 grudnia 2010. Kryteria włączenia: + Leczenie HDMTX – pacjenci musieli otrzymać wysokie dawki MTX (HDMTX), zdefiniowane jako dawka $\geq 1 \text{ g/m}^2$. + Toksyczność MTX – oceniana za pomocą kryteriów toksyczności Narodowego Instytutu Raka (NCI) Common Toxicity Criteria, wersje 2.0, 3.0 lub 4.0, w zależności od wersji obowiązującej w momencie leczenia. Toksyczność była klasyfikowana na podstawie różnych stopni (od 1 do 4), gdzie wyższe stopnie oznaczały większą toksyczność. W badaniu uznawano różne wartości stężenia MTX (MTX) za toksyczne, w zależności od rodzaju nowotworu: - o kostniakomięsak stężenie MTX $>50 \text{ } \mu\text{mol/L}$: po 24 godzinach od rozpoczęcia infuzji było uznawane za toksyczne; - o inne nowotwory stężenie MTX $>10 \text{ } \mu\text{mol/L}$ po 24 godzinach od rozpoczęcia infuzji było uznawane za toksyczne. + Ostra niewydolność nerek: pacjenci musieli doświadczyć ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. + Podanie GLU: pacjenci musieli być leczeni glukarpidazą w celu zaradzenia ostrej niewydolności nerek wywołanej HDMTX. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji:				
Kategoria	Wszyscy pacjenci	Kostniakomięsak	ALL	Inny
Liczba pacjentów, którzy dostali glukarpidazę	1,8% (20 z 1 141)	8% (6 z 75)	1,3% (10 z 741)	1,2% (4 z 325)
Wiek, lata				
Mediana	12,1	11,7	6,5	19,2
Zakres	4,1-20,4	10,7-20,4	4,6-18,7	4,1-20,2

Płeć				
Kobiety	6	3	2	1
Mężczyźni	14	3	8	3
Dawka MTX (g/m²)				
Mediana	5,696	12	5	6,109
Zakres	3,338-12	12,0	3,352-8	3,338-8
Czas trwania infuzji MTX (h)				
Mediana	18	4	24	11
Zakres	4-24	4-6	4-24	4-20
Cykl w którym wystąpiła toksyczność MTX				
Mediana	3	5	2	1
Zakres	1-8	1-8	1-4	1-2
Glukarpidaza				
Liczba dawek	24	8	10	6
Pierwsza dawka GLU (jednostek/kg)				
Mediana	51,6	59	50,8	39,3
Zakres	13-65,6	15-65,6	13-63	21-65
Czas do podania pierwszej dawki GLU (h)				
Mediana	45,9	30	47,8	45,9
Zakres	26,3-95	28-46,5	26,3-95	28,8-48
Spadek MTX zmierzony przez TDx* (%)				
Mediana	80	82,4	78,4	85,9
Zakres	61,9-95,9	71,10-93,20	61,9-94,6	70,5-95,9
Spadek MTX zmierzony przez HPLC (%)				
Mediana	99,6	99,5	99,7	-
Zakres	99,2-99,9	99,2-99,6	99,6-99,9	-
Stężenie MTX w osoczu zmierzone przez TDx*(μmol/L)				
20-24 h po podaniu MTX				
Mediana	138,0	353,1	114,42	99,2
Zakres	29,2-462,9	158,8-462,9	65,7-222,1	29,2-258
Przed zastosowaniem GLU (mol/L)				
Mediana	29,1	267,3	18,1	54,6
Zakres	1,30-590,6	32,2-590,6	1,3-222,1	16,5-239,8
Czas do całkowitego wydalenia MTX (h)				
Mediana	355	407	344	415
Zakres	244-763	295-763,2	245-497	259,2-540
Stężenie kreatyniny w osoczu (mg/dL)				
Przed GLU				
Mediana	1,9	2,3	1,8	1,5
Zakres	0,6-3,5	1,6-2,8	0,6-2,8	1,2-3,5
% wzrostu od początku badania				
Mediana	258,3	325,0	258,3	196,7
Zakres	33,3-566,7	155,60-500,0	133,30-566,7	33,30-400,0
Maksymalne stężenie				
Mediana	2,2	2,7	1,8	4,9
Zakres	0,8-9,6	2,1-3,7	0,8-2,3	1,3-9,6
Regeneracja funkcjonowania nerek (dni)				

Mediana	21	26	24	20
Zakres	7-56	17-34	8-56	7-42

* immunoenzymatyczny test fluorescencyjny z polimeryzacją

INTERWENCJA

- + **GLU:** dożylnie w dawce 50 jednostek/kg, rozpuszczona w soli fizjologicznej i podawana przez 5 minut.
- + **Leukoworyna:** dawki były dostosowywane na podstawie stężeń MTX w osoczu oraz wskaźników funkcji nerek.
- + **Dodatkowe leczenie towarzyszące:** stosowano intensywne nawodnienie dożylne pacjentów w celu wspomagania wydalania MTX oraz alkalizację moczu. W jednym przypadku zastosowano hemodializę w celu zaradzenia zaburzeniom elektrolitowym. W przypadku infekcji stosowano dożylne antybiotyki.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja stężenia MTX** – oceniano procentowe zmniejszenie stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU.
- + **Czas do całkowitego wydalania MTX** – mierzono czas potrzebny na całkowite wydalanie MTX z organizmu po podaniu GLU.
- + **Stężenie kreatyniny w surowicy** – monitorowano stężenie kreatyniny w surowicy przed i po podaniu GLU oraz po wznowieniu terapii HDMTX.
- + **Poprawa funkcji nerek** – oceniano czas potrzebny na powrót funkcji nerek do wartości wyjściowych po podaniu GLU.
- + **Ocena toksyczności MTX** – za pomocą kryteriów toksyczności Narodowego Instytutu Raka (NCI). Monitorowano objawy toksyczności, takie jak mielosupresja, infekcje, mucositis, wymioty i biegunka.
- + **Czas do wznowienia terapii HDMTX** – mierzono czas od podania GLU do wznowienia terapii HDMTX, aby ocenić, jak szybko pacjenci mogą kontynuować leczenie.
- + **Tolerancja wznowionej terapii** – oceniano tolerancję wznowionej terapii HDMTX, w tym stężenie kreatyniny w surowicy po wznowieniu terapii HDMTX (ocena wpływu wznowionej terapii na funkcję nerek) oraz czas do wydalania MTX po wznowieniu terapii HDMTX (ocena skuteczność i tolerancji wznowionej terapii).

15.8.2. Badanie kohortowe z grupą kontrolną Demiralp 2019 [11]

Tabela 93. Charakterystyka badania Demiralp 2019

Demiralp, 2019 Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study
METODYKA Wieloośrodkowe, kohortowe, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną Cel badania: Analiza długości pobytu w szpitalu (LOS), śmiertelności oraz wskaźników ponownych przyjęć do szpitala u pacjentów onkologicznych objętych ubezpieczeniem Medicare, u których wystąpiło opóźnione wydalenie MTX i którzy byli leczeni glukarpidazą w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie konwencjonalne. Metoda zbierania danych: dane z bazy amerykańskiego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Medicare) zawierające szczegółowe informacje diagnostyczne oraz dotyczące hospitalizacji pacjentów, u których wystąpiło opóźnione wydalenie MTX. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: n.d.. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: w badaniu zestawiono ostateczną liczbę pacjentów w grupach badawczych po wstępnej selekcji, których poddano analizie. Jakość badania: NOS (7/9). Klasyfikacja AOTMiT: IIIB. Źródło finansowania: BTG International Inc. Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie została podana (ośrodki w USA). Okres obserwacji: najdłuższy okres raportowania wyników wynosił 90 dni i związany był z analizą wskaźników śmiertelności oraz wskaźników ponownych przyjęć do szpitala w ciągu 90 dni od wypisu. Analiza statystyczna: + W porównaniu wyników między grupami otrzymującymi GLU a nie otrzymującymi GLU wykorzystano wagi odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (<i>inverse-probability treatment weighting</i>, IPTW). + Wyniki porównano za pomocą testów t dla zmiennych ciągłych oraz testów χ^2 dla zmiennych binarnych. + Dodatkowo opisowo porównano wyniki między pacjentami, którzy otrzymali glukarpidazę wcześniej podczas hospitalizacji, a tymi, którzy otrzymali ją później. Pacjenci, którzy otrzymali glukarpidazę w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala, zostali zaklasyfikowani do grupy „wcześniejszej”, a ci, którzy otrzymali ją po 3 dniach od przyjęcia – do grupy „późniejszej”. + Wyniki między dwiema kohortami pacjentów otrzymujących glukarpidazę porównano za pomocą testów t dla wyników ciągłych oraz testów χ^2 dla wyników binarnych. Podejście do testowania hipotezy: superiority.
POPULACJA Pacjenci onkologiczni hospitalizowani w okresie od 1 stycznia 2010 do 31 marca 2017, objęci ubezpieczeniem Medicare. Kryteria włączenia: + Grupa GLU: - o Otrzymanie GLU podczas hospitalizacji, potwierdzone kodami procedur ICD-9/ICD-10. - o Założenie, że wszyscy pacjenci leczeni glukarpidazą mieli toksyczne stężenia MTX (Mtx) w osoczu. + Grupa nieotrzymująca GLU: - o Rozpoznanie PCNSL, w leczeniu, którego stosuje się HDMTX. - o Otrzymanie chemioterapii podczas hospitalizacji. - o Wystąpienie działań niepożądanych/zatrucia lekami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi w trakcie pobytu w szpitalu. - o Rozpoznanie AKI rozwiniętej podczas hospitalizacji (bez wcześniejszej ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek przy przyjęciu). + Lokalizacja hospitalizacji: - o Zarówno pacjenci z grupy GLU, jak i grupy kontrolnej byli hospitalizowani wyłącznie w szpitalach miejskich. Kryteria wyłączenia: + Brak pełnej obserwowalności epizodu opieki w danych Medicare: - o Brak ubezpieczenia Medicare Part A podczas hospitalizacji lub przez 90 dni po wypisie.

○ Uczestnictwo w planie Medicare Advantage podczas hospitalizacji lub w ciągu 90 dni po wypisie. + Wypisanie ze szpitala wbrew zaleceniom lekarzy (ang. discharge against medical advice).									
Charakterystyka populacji:									
Kategoria	GLU	Dializy(+)				Dializy(+/-)			
		Nieskorygowane		IPTW*		Nieskorygowane		IPTW*	
		Dializy+	SD	Dializy+	SD	Dializy+/-	SD	Dializy+/-	SD
Wielkość próby	30	58	–	58	–	701	–	701	–
Wiek (lata)	68,6	69,2	–0,073	67,7	0,115	70,0	–0,167	67,1	0,187
Niewydolność serca	13,3%	12,1%	0,038	18,8%	–0,148	12,0%	0,041	17,5%	–0,115
Arytmie serca	33,3%	31,0%	0,049	38,8%	–0,114	29,1%	0,091	38,2%	–0,102
Choroba zastawek serca	6,7%	5,2%	0,063	3,0%	0,174	5,1%	0,065	3,2%	0,159
Zaburzenia krążenia płucnego	3,3%	8,6%	–0,224	3,9%	–0,030	4,6%	–0,063	3,4%	–0,002
Przewlekła choroba płuc	13,3%	17,2%	–0,109	10,3%	0,093	14,0%	–0,019	10,7%	0,081
Cukrzyca z powikłaniami	6,7%	6,9%	–0,009	5,0%	0,070	4,7%	0,085	6,7%	–0,001
Niewydolność nerek	30,0%	3,4%	0,761	28,6%	0,031	1,1%	0,868	30,4%	–0,009
Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami	23,3%	3,4%	0,611	18,9%	0,108	1,4%	0,705	21,4%	0,046
Całkowita liczba schorzeń według Elixhausera	2,7	2,6	0,087	2,7	–0,028	2,2	0,519	2,7	0
Zespół lizy guza	10,0%	24,1%	–0,383	8,0%	0,068	8,4%	0,055	13,1%	–0,097
* Ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa leczenia (inverse-probability treatment weighting, IPTW)									
INTERWENCJA									
Interwencje: + GLU: leczenie glukarpidazą wg wskazań (specyficznych kodów ICD9 lub ICD10), Na podstawie wskazań dotyczących GLU założono, że wszyscy pacjenci leczeni GLU mieli toksyczne stężenia MTX w osoczu. Nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z podaniem GLU. + Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: intensywne nawodnienie i alkalizacja moczu, część otrzymała dializę (4 z 30 pacjentów), jednak nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po GLU. + Leczenie konwencjonalne: standardowe terapie zapobiegawcze i lecznicze w przypadku ostrego uszkodzenia nerek (AKI) spowodowanego HDMTX, w tym leczenie za pomocą dializy podczas pobytu w szpitalu. Nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z podaniem leczenia konwencjonalnego.									
PUNKTY KOŃCOWE									
+ Czas pobytu w szpitalu (LOS) – średnia długość pobytu pacjentów w szpitalu. + Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) podczas hospitalizacji – średnia długość pobytu pacjentów na oddziale intensywnej terapii podczas pobytu w szpitalu. + Śmiertelność szpitalna – odsetek pacjentów, którzy zmarli podczas hospitalizacji. + Śmiertelność 30-dniowa – odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala. + Śmiertelność 90 dniowa – odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 90 dni od przyjęcia do szpitala. + Wskaźnik ponownych przyjęć w ciągu 90 dni – 90-dniowy wskaźnik ponownej nieplanowanej hospitalizacji z dowolnej przyczyny po wypisie.									

15.8.3. Badanie kohortowe z grupą kontrolną Garcia 2018 [12]

Tabela 94. Charakterystyka badania Garcia 2018

Garcia, 2018 Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose											
METODYKA											
Wieloośrodkowe, kohortowe, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną Cel badania: określenie historii klinicznej przypadków ostrej niewydolności nerek wywołanej chemioterapią wysokodawkową MTX oraz ocena korzyści płynących z zastosowania GLU. Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w różnych ośrodkach klinicznych. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: n.d. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: w ciągu trzech miesięcy od podania HDMTX 17% pacjentów zmarło. Dodatkowo, dla 3 pacjentów brakowało danych dotyczących poziomów MTX po 48 godzinach, co wpłynęło na ich włączenie z analizy dotyczącej skuteczności GLU. Jakość badania: NOS 6/9. Klasyfikacja AOTMiT: IIIB. Źródło finansowania: b.d. Liczba ośrodków: 11. Okres obserwacji: badanie obejmowało zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe wyniki leczenia, w tym śmiertelność i powikłania nerkowe po 3 miesiącach od podania MTX. Analiza statystyczna: + Analiza opisowa: użyto jej do przedstawienia charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów, takich jak wiek, płeć, poziomy kreatyniny i MTX. + Testy chi-kwadrat (χ^2): wykorzystano je do analizy zmiennych kategoriycznych i porównania częstości występowania różnych cech między grupami pacjentów. + Model regresji logistycznej: zastosowano go do identyfikacji czynników ryzyka związanych z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek (AKI). Wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) z przedziałami ufności (CI). + Krzywe ROC (Receiver Operating Characteristic): Użyto ich do określenia najlepszych punktów odcięcia dla zmiennych ciągłych, które mogą przewidywać ryzyko AKI. + Metoda Kaplana-Meiera: zastosowano ją do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów. Porównania rozkładów przeżycia dokonano za pomocą testu log-rank. Podejście do testowania hipotezy: n.d.											
POPULACJA											
Pacjenci, którzy byli leczeni w ośrodkach na przestrzeni 15 lat. Kryteria włączenia: + Stężenie MTX $\geq 3 \mu\text{mol/L}$ co najmniej 42 godziny po chemioterapii. + Ostra niewydolność nerek zdefiniowana jako wzrost kreatyniny o co najmniej 50% po chemioterapii. + Zastosowanie GLU po chemioterapii. Kryteria wyłączenia: n.d. Charakterystyka populacji: <table> <tr> <th>Kategoria</th><th>Wszyscy pacjenci (n=76)</th></tr> <tr> <td>Średni wiek</td><td>50,3 lat</td></tr> <tr> <td>Współczynnik płci M/K</td><td>1,9</td></tr> <tr> <td>Rodzaj nowotworu</td><td> - chłoniaki nieziarnicze (58%) - ostra białaczka limfoblastyczna (21%) - kostniakomięsak (16%) - pozostałe przypadki (5%) to: choroba Waldenströma, rak piersi z przerzutami, mięsak mieloidalny </td></tr> <tr> <td>Otyłość</td><td>8%</td></tr> </table>		Kategoria	Wszyscy pacjenci (n=76)	Średni wiek	50,3 lat	Współczynnik płci M/K	1,9	Rodzaj nowotworu	- chłoniaki nieziarnicze (58%) - ostra białaczka limfoblastyczna (21%) - kostniakomięsak (16%) - pozostałe przypadki (5%) to: choroba Waldenströma, rak piersi z przerzutami, mięsak mieloidalny	Otyłość	8%
Kategoria	Wszyscy pacjenci (n=76)										
Średni wiek	50,3 lat										
Współczynnik płci M/K	1,9										
Rodzaj nowotworu	- chłoniaki nieziarnicze (58%) - ostra białaczka limfoblastyczna (21%) - kostniakomięsak (16%) - pozostałe przypadki (5%) to: choroba Waldenströma, rak piersi z przerzutami, mięsak mieloidalny										
Otyłość	8%										

Niedożywienie	15%
Choroby współistniejące	- Nadciśnienie tętnicze (29%) - Cukrzyca (9%) - Przewlekła choroba serca (9%) - Przewlekła choroba nerek (5%)
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)	- Poniżej 60 mL/min/1,73 m ² (3 pacjentów) - Średni GFR: 116 mL/min/1,73 m ²
Średnia dawka MTX	4,6 g/m ²
Występowanie ostrej niewydolności nerek (AKI)	- Stadium 1: 19 przypadków (25%) - Stadium 2: 29 przypadków (38%) - Stadium 3: 27 przypadków (36%)
Polichemioterapia	66% pacjentów
Lek ryzyka w ciągu 72 godzin przed i po podaniu MTX*	76% pacjentów

*były to: walacyklowir lub acyklowir (57%), inhibitor pompy protonowej (47%), diuretyk pętlowy lub tiazydowy (41%), bloker układu renina-angiotensyna (14%), beta-laktam (13%), kotrimoksazol (11%), salicylan (4%), środek kontrastowy jodowy (3%), aminoglikozydy lub amfoterycyna B (1%).

INTERWENCJA

- + **GLU:** nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z podaniem GLU. Glukarpidaza była podawana w ramach tymczasowego zezwolenia na stosowanie w przypadku stężenia HDMTX ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od podania lub HDMTX ≥ 3 $\mu\text{mol/L}$ po 48 godzinach od podania z ostrą niewydolnością nerek.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Leczenie GLU	61% pacjentów*
Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX	2,1 dnia

*w publikacji nie podano szczegółowej liczby pacjentów, którzy otrzymali GLU, 29 pacjentów spełniało kryteria kwalifikacji do leczenia (z czego 21 rzeczywiście leczono), 27 pacjentów nie spełniało kryteriów (z czego 5 mimo to otrzymało leczenie), 17 pacjentów leczono wcześniej (przed 48 godziną) z powodu bardzo wysokiego stężenia MTX lub szybko rozwijającej się ostrej niewydolności nerek, 3 pacjentów nie mogło być ocenionych z powodu braku oznaczenia MTX po 48 godzinach.

- + **Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU:** LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, transfuzje krwi.
- + **Leczenie konwencjonalne:** LV, hyperhydratacja: pacjenci otrzymywali duże ilości płynów (średnio 3050 mL w ciągu pierwszych 24 godzin) w celu zwiększenia diurezy i zmniejszenia ryzyka wytrącania się kryształów MTX w nerkach; alkalizacja moczu: stosowano roztwory alkaliczne, takie jak wodorowęglan sodu, aby utrzymać pH moczu >7 ; transfuzje krwi: stosowano w przypadku ciężkiej anemii i trombocytopenii; dializy: w celu usunięcia MTX z krwi, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **AKI:** częstość występowania AKI – liczba pacjentów, u których wystąpiła AKI po podaniu HDMTX. Stopień AKI – klasyfikacja AKI zgodnie z kryteriami KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).
- + **Poziomy kreatyniny:** pik kreatyniny – najwyższy poziom kreatyniny osiągnięty po podaniu MTX. Czas do osiągnięcia piku kreatyniny – średni czas potrzebny na osiągnięcie najwyższego poziomu kreatyniny. Zmiany poziomów kreatyniny – porównanie poziomów kreatyniny przed i po podaniu GLU oraz w różnych punktach czasowych.
- + **Śmiertelność:** śmiertelność szpitalna – liczba pacjentów, którzy zmarli podczas hospitalizacji. Śmiertelność po 3 miesiącach – liczba pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 miesięcy od podania wysokich dawek MTX.
- + **Powikłania nerkowe i pozanerkowe:** powikłania nerkowe – częstość występowania przewlekłej choroby nerek (CKD) po epizodzie AKI. Powikłania pozanerkowe – częstość występowania innych powikłań, takich jak anemia, trombocytopenia, neutropenia, sepsa, hepatotoksyczność, mucositis i encefalopatia.
- + **Skuteczność GLU: redukcja poziomów MTX** – skuteczność GLU w obniżaniu poziomów MTX we krwi. Wpływ na AKI – ocena, czy glukarpidaza zmniejszała stopień AKI, czas powrotu do zdrowia, potrzebę dializy oraz częstość występowania toksyczności pozanerkowej.
- + **Czas hospitalizacji:** średni czas hospitalizacji – czas spędzony w szpitalu przez pacjentów po podaniu wysokich dawek MTX.

15.8.4. Badanie kohortowe z grupą kontrolną Gupta 2025 [13]

Tabela 95. Charakterystyka badania Gupta 2025

Gupta, 2025			
Glucarpidase for Treatment of High-Dose Methotrexate Toxicity			
METODYKA			
Wieloośrodkowe, kohortowe, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną			
Cel badania: Oszacowanie wpływu leczenia glukarpidazą na wyniki kliniczne, w tym regenerację nerek, neutropenię, hepatotoksyczność, zapalenie błony śluzowej i śmiertelność, na podstawie danych od pacjentów z AKI związanym z MTX (MTX-AKI).			
Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w różnych ośrodkach klinicznych.			
Opis metody randomizacji: n.d.			
Zaślepienie: n.d.			
Opis metody zaślepienia: n.d.			
Opis utraty chorych z badania: 720 pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) wywołanym wysokimi dawkami MTX (MTX) zostało ocenionych pod kątem włączenia do badania, wśród nich 12 pacjentów zostało wykluczonych z badania (przyczyny wykluczenia: niespełnienie kryteriów włączenia, brak danych), co pozostawiło 708 pacjentów włączonych ostatecznie do analizy. W kolejnych dniach obserwacji liczba pacjentów uwzględnionych w analizie ulegała zmianie z powodu rozpoczęcia leczenia glukarpidazą (pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie glukarpidazą, nie byli włączani do analizy w kolejnych dniach), dializ (pacjenci, którzy rozpoczęli KRT, byli wykluczani z analizy), wypisu ze szpitala lub zgonu.			
Jakość badania: NOS (8/9).			
Klasyfikacja AOTMiT: IIIB.			
Źródło finansowania: BTG International.			
Liczba ośrodków: 28 (USA).			
Okres obserwacji: 14 dni od otrzymania MTX, następnie w 30., 60., 90 dniu zbierano dane dotyczące poziomu kreatyniny, terapii zastępczej nerek (KRT) oraz śmiertelności.			
Analiza statystyczna:			
+ Charakterystyki wyjściowe pacjentów leczonych oraz nieleczonych GLU porównano wykorzystując test chi-kwadrat dla zmiennych kategoriowych oraz testu rang Wilcoxa dla zmiennych ciągłych. + Do oszacowania wpływu leczenia glukarpidazą na regenerację nerek u pacjentów z MTX-AKI zastosowano sekwencyjne podejście TTE, które pozwalało na codzienne przypisywanie pacjentów do odpowiednich grup przez pierwsze 4 dni terapii MTX. W celu kontrolowania zakłóceń, wykorzystano wieloczynnikową regresję logistyczną ze standardowymi błędami odpornymi na skupienia. + Wybór zmiennych do modelu oparto na wiedzy klinicznej, uzasadnieniu biologicznym, analizach jednowymiarowych oraz ocenie kolinearności (zmienne o VIF >2 zostały wykluczone). Brakujące dane imputowano metodą wielokrotnej imputacji z wykorzystaniem równań łańcuchowych (20 zestawów danych), a wyniki uśredniono zgodnie z regułami Rubina. Tych samych zmiennych użyto we wszystkich analizach (podstawowej, wrażliwości, podgrup oraz dla wyników wtórnych).			
Podejście do testowania hipotezy: superiority.			
POPULACJA			
Pacjenci, którzy byli leczeni w ośrodkach w latach 2020-2022.			
Kryteria włączenia:			
+ Dorośli (≥18 r.ż.) + Osoby, które otrzymały wysoką dawkę dożylnego MTX (≥1 g/m²) w infuzji trwającej <12 godzin lub 24 (±4) godziny + Osoby, u których rozwinęła się nefrotoksyczność wywołana MTX (MTX-AKI). - o Nefrotoksyczność definiowana jako co najmniej 1,5-krotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia MTX w porównaniu z wartością wyjściową.			
Kryteria wyłączenia:			
+ Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek. (końcowym stadium niewydolności nerek). + Pacjenci w stanie terminalnym (z przewidywaną śmiercią w ciągu 2 dni od rozpoczęcia terapii MTX).			
Charakterystyka populacji:			
Kategoria	Leczeni GLU (N=209)	Nieleczeni GLU (N=499)	p-value

Demografia i choroby współistniejące			
Wiek (lata) – mediana (zakres międzykwartylowy, IQR)	64 (51–71)	64 (55–71)	0,33
Płeć – mężczyźni	148 (70,8)	347 (69,5)	0,8
Rasa			0,48
Biała	176 (84,2)	421 (84,4)	-
Czarna	15 (7,2)	27 (5,4)	-
Azjatycka	3 (1,4)	11 (2,2)	-
Inna/Nieznana/Nie podana	15 (7,2)	40 (8,0)	-
BMI (kg/m ²) – mediana (zakres międzykwartylowy, IQR)	30 (27–36)	28 (24–32)	<0,001
Nadciśnienie	134 (64,1)	263 (52,7)	0,006
Cukrzyca	54 (25,8)	84 (16,8)	0,007
POChP	15 (7,2)	21 (4,2)	0,13
Zastoinowa niewydolność serca	9 (4,3)	24 (4,8)	0,85
Choroba niedokrwienna serca	28 (13,4)	51 (10,2)	0,24
Przewlekła choroba wątroby	4 (1,9)	4 (0,8)	0,24
Typ nowotworu			<0,001
PCNSL	61 (29,2)	206 (41,3)	-
ALL	36 (17,2)	41 (8,2)	-
Inny chłoniak lub białaczka	105 (50,2)	236 (47,3)	-
Kostniakomięsak/inny guz lity	7 (3,3)	16 (3,2)	-
Wlew MTX			
Czas trwania wlewu (h)			
Mediana (zakres międzykwartylowy, IQR)	4,1 (3,0–5,6)	4,2 (4,0–5,2)	0,12
<12	172 (82,3)	445 (89,2)	-
24	37 (17,7)	54 (10,8)	-
Dawka (g/m ²) – mediana (zakres międzykwartylowy, IQR)	3,5 (3,0–5,3)	3,5 (3,5–5,2)	0,6
Profilaktyka OUN vs. leczenie			0,45
Profilaktyka	49 (23,4)	132 (26,5)	-
Leczenie	160 (76,6)	367 (73,5)	-
Inne leczenie chemioterapią			
W ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia MTX	137 (65,6)	259 (51,9)	0,001
W ciągu 4 dni po rozpoczęciu leczenia MTX	75 (35,9)	170 (34,1)	0,71
Leczenie skojarzone			
Leki nefrotoksyczne	115 (55,0)	203 (40,7)	0,001
Płyny dożylnie (L) w dniu 0 – mediana (IQR)	3,0 (1,6–3,6)	2,1 (1,1–3,5)	<0,001
Płyny dożylnie (L) w dniu 1 – mediana (IQR)	3,6 (3,0–4,5)	3,5 (2,8–4,0)	0,004
Dawka lewkoovoriny (mg) – mediana (IQR)	200 (25–610)	75 (25–200)	<0,001
Wartości laboratoryjne wyjściowe – mediana (IQR)			
Liczba leukocytów (WBC) (K/mmol/L ³)	7,1 (4,9–10,1)	7,0 (4,7–9,8)	0,47
Absolutna liczba neutrofili (na mmol/L ³)	4603 (2866–7166)	4900 (2943–7198)	0,86
Hemoglobina (g/dl)	10,3 (8,9–11,6)	11,0 (9,5–12,5)	<0,001
Liczba płytek krwi (K/mmol/L ³)	196 (147–275)	202 (148–272)	0,64
Albumina (g/dL)	3,5 (3,1–3,9)	3,6 (3,2–3,9)	0,05
LDH (U/L)	253 (202–325)	216 (179–280)	0,002
ALT (U/L)	26 (17–41)	23 (15–40)	0,08

SCr (mg/dl) – kreatynina w surowicy	0,8 (0,7–1,0)	0,8 (0,7–1,0)	0,43
eGFR (mL/min/1,73m ²) - szacowana filtracja kłębuszkowa	94 (80–105)	95 (81–105)	0,96
pH moczu	7,5 (7,0–8,0)	8,0 (7,0–8,0)	0,02
Poziom MTX po 24 godzinach (μmol/L) – mediana (IQR)			
Wlew MTX <12 godzin	46 (23–89)	6 (2–14)	<0,001
Wlew MTX 24 godziny	42 (29–112)	36 (20–61)	0,19
Początkowe cechy AKI (ostra uszkodzenie nerek)			
Stadium 1	18 (8,6)	216 (43,3)	<0,001
Stadium 2	53 (25,4)	179 (35,9)	0,007
Stadium 3	138 (66,0)	104 (20,8)	<0,001
Maksymalna zmiana w kreatyninie (SCr) – mediana (IQR)	3,7 (2,6–4,9)	2,1 (1,7–2,7)	<0,001
Oliguria	14 (6,7)	8 (1,6)	0,001

INTERWENCJA**Interwencje:**

- + **GLU:** w dawce 50 jednostek/kg, podanie w ciągu czterech dni od rozpoczęcia leczenia MTX.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Czas od rozpoczęcia HDMTX do podania GLU (h) mediana (IQR)	54 (44–66)
Dawka GLU (jednostek/kg), mediana (IQR)	50 (43–50)
Liczba dawek GLU w cyklu HDMTX	1

- + **Leczenie konwencjonalne:** leukoworyna: średnia dawka wynosiła 200 mg dla pacjentów leczonych glukarpidazą i 75 mg dla pacjentów nieleczonych glukarpidazą; terapia zastępcza nerek (KRT): pacjenci, którzy wymagali KRT, otrzymywali dializy w celu wspomagania funkcji nerek (nie było możliwe określenie, czy dializa była przed czy po GLU). Pacjenci otrzymali również środki profilaktyczne w celu zapobiegania toksyczności MTX, obejmujące dożylną nawadnianie i alkaliczację moczu. Średnia ilość płynów dożylnych podawanych w dniu 0 wynosiła 3,0 litra dla pacjentów leczonych glukarpidazą i 2,1 litra dla pacjentów nieleczonych glukarpidazą.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Poprawa funkcji nerek przy wypisie ze szpitala** - zdefiniowana jako przeżycie do momentu wypisu bez zależności od terapii nerkozastępczej (KRT) i z poziomem kreatyniny (SCr) poniżej 1,5-krotności wartości wyjściowej.
- + **Czas do poprawy funkcji nerek** – zdefiniowany jako spadek poziomu SCr poniżej 1,5-krotności wartości wyjściowej przy braku konieczności stosowania KRT (analiza czasu do zdarzenia, gdzie początek obserwacji określono jako dzień włączenia pacjenta do docelowego badania) w ciągu pierwszych 14 dni od rozpoczęcia leczenia MTX.
- + **Częstość występowania i nasilenie neutropenii** - ocena w dniu 7 ±2 po rozpoczęciu leczenia MTX:
 - o Neutropenii stopnia ≥2 (ANC <1500 komórek/mmol/L³).
 - o Neutropenii stopnia ≥3 (ANC <1000 komórek/mmol/L³).
- + **Częstość występowania i nasilenie podwyższonego poziomu aminotransferaz (ALT) we krwi:**
 - o Stopień ≥1: ALT > górna granica normy (ULN) lub ≥1,5-krotność wartości wyjściowej (jeśli wyjściowa była nieprawidłowa).
 - o Stopień ≥2: ALT >3-krotność ULN lub >3-krotność wartości wyjściowej (jeśli wyjściowa była nieprawidłowa).
- + **Częstość występowania i nasilenie zapalenia błony śluzowej dowolnego stopnia.**
- + **Ponowne podanie MTX w ciągu 30 dni od pierwszego wlewu MTX.**
- + **Przetrwale upośledzenie czynności nerek lub zgon w dniu 90.:**
 - o SCr ≥1,5-krotność wartości wyjściowej w dniu 90.
 - o Zależność od terapii nerkozastępczej (KRT) w dniu 90.
 - o Zgon do dnia 90.
- + **Czas do zgonu – w ciągu pierwszych 90 dni od rozpoczęcia leczenia MTX.**
- + **Zdarzenia niepożądane (AE).**

15.8.5. Badanie kohortowe z grupą kontrolną Medrano 2021 [14]

Tabela 96. Charakterystyka badania Medrano 2021

Medrano, 2021				
Life-threatening complications after high-dose methotrexate and the benefits of glucarpidase as salvage therapy: a cohort study of 468 patients				
METODYKA				
Jednośrodkowe, kohortowe, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną				
Cel badania: określenie częstości występowania i wyniki ciężkich toksyczności po podaniu wysokiej dawki MTX oraz ocena skuteczności GLU jako terapii ratunkowej.				
Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w Toulouse University Hospital Hematology Department.				
Opis metody randomizacji: n.d.				
Zaślepienie: n.d.				
Opis metody zaślepienia: n.d.				
Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie wspomniano o utracie, wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni do badania, byli analizowani pod kątem występowania ostrego uszkodzenia nerek (AKI) oraz innych toksyczności związanych z wysokimi dawkami MTX (HDMTX).				
Jakość badania: NOS 6/9.				
Klasyfikacja AOTMiT: IIIB.				
Źródło finansowania: b.d.				
Liczba ośrodków: 1 (Francja).				
Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji wynosił 21 dni po podaniu HDMTX w kontekście oceny odzyskiwania funkcji nerek.				
Analiza statystyczna: zmienne ciągłe są wyrażone jako mediana i zakresy międzykwartylowe, a zmienne katégoryczne jako stałe i procenty. Jednoczynnikowa analiza AKI została przeprowadzona za pomocą testu U Manna-Whitneya do porównania zmiennych ciągłych między grupami pacjentów oraz testu dokładnego Fishera do porównania zmiennych katégorycznych między grupami pacjentów. Do analizy predykcji AKI włączono zmienne z analizy jednoczynnikowej z wartością p poniżej 0,1, a następnie wycofano z modelu, jeśli ich wartość p była >0,2. Skorygowane współczynniki ryzyka oszacowano za pomocą wieloczynnikowej (krok po kroku malejącej) regresji logistycznej. Wartości p poniżej 0,05 uznano za istotne. Brakujące wartości zostały wykluczone z analizy.				
Podejście do testowania hipotezy: superiority.				
POPULACJA				
Pacjenci dorośli onkologiczni hospitalizowani w okresie od grudnia 2011 do września 2018 roku w ośrodku.				
Kryteria włączenia:				
+ Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę HDMTX zdefiniowaną jako dawka 1 g/m ² powierzchni ciała na infuzję.				
Kryteria wyłączenia: n.d.				
Charakterystyka populacji:				
Kategoria	Wszyscy pacjenci N=468	ALL/LL n=126	NHL n=342	p-value
Wiek (lata), mediana (IQR)	55 (39;67)	48 (33;63)	58 (45;69)	<0,0001
Kobiety, n (%)	180 (38,4)	48 (38,1)	132 (38,6)	0,92
BMI (kg/m ²), mediana (IQR)	23,2 (20,7;27)	22,8 (21;26,5)	23,5 (20,7;27)	0,99
Parametry nerkowe na początku badania				
Kreatynina w osoczu (μmol/L), mediana (IQR)	65 (55;77)	67 (57;79)	65 (54;77)	0,59
eGFR, mediana (IQR)	102 (90;120)	111 (92,5;122)	102 (88;119)	0,03
MTX				
Dawka na iniekcję (g/m ²), mediana (IQR)	3 (3;3)	3 (1;5)	3 (3;3)	0,007
Liczba iniekcji, mediana (IQR)	2 (2;3)	2 (1;3)	2 (2;4)	0,02
Występowanie ostrego uszkodzenia nerek (AKI), n(%)	69 (15)	-	-	-

INTERWENCJA

- + **GLU:** podawana zgodnie z obowiązującymi wytycznymi pacjentom ze stężeniem MTX >10 mmol/L po 42 godzinach lub stężeniem MTX >5 mmol/L po 48 godzinach oraz AKI. Nie przedstawiono szczegółowych informacji związanych z dawkowaniem GLU.

- + **Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU:** LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Liczba epizodów AKI leczonych GLU, n (%)	41 (29,7%)*
Liczba pacjentów leczonych GLU pomimo braku AKI	2
Czas od rozpoczęcia HDMTX do podania GLU (dni)	2

*na 138 epizodów ostrego uszkodzenia nerek (AKI)

- + **Leczenie konwencjonalne:** dodatkowo pacjenci otrzymywali LV, co najmniej 3 litry płynów dziennie, w tym 1 litr 1,4% roztworu wodorowęglanu sodu (w celu alkalizacji moczu do osiągnięcia pH $\geq$ 7), 2 litry roztworu wieloelektrolitowego oraz dializoterapię w razie potrzeby. .

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Częstość występowania AKI:**
 - Incydencja AKI – liczba pacjentów, u których wystąpiło AKI po podaniu HDMTX.
 - Ciężkość AKI – klasyfikacja AKI według stopni KDIGO.
- + **Czynniki ryzyka AKI:**
 - Identyfikacja czynników demograficznych i klinicznych związanych z ryzykiem rozwoju AKI.
- + **Toksyczność pozanerkowa:**
 - Toksyczność hematologiczna – wymagane transfuzje krwi i płytek krwi, neutropenia.
 - Toksyczność wątrobowa – zwiększenie poziomu bilirubiny.
 - Toksyczność skórna i śluzówkowa – występowanie zmian skórnych i śluzówkowych.
 - Infekcje – częstość występowania infekcji bakteryjnych i grzybiczych.
- + **Skuteczność GLU:**
 - Zmniejszenie stężenia MTX – ocena skuteczności GLU w obniżaniu stężenia MTX w surowicy.
 - Wpływ na AKI i toksyczność pozanerkową – porównanie częstości występowania AKI i toksyczności pozanerkowej u pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę, z tymi, którzy jej nie otrzymali.
- + **Rokowanie nerkowe:**
 - Zmiany w eGFR – ocena zmian w szacowanym eGFR między dniem 15 a 21 po podaniu HDMTX.
- + **Przeżywalność:**
 - Przeżywalność 24-miesięczna: Ocena przeżywalności pacjentów w okresie 24 miesięcy po podaniu HDMTX.
- + **Czas hospitalizacji** – długość pobytu w szpitalu pacjentów z AKI w porównaniu do tych bez AKI.
- + **ICU** – liczba pacjentów wymagających przyjęcia na oddział intensywnej terapii oraz przyczyny przyjęcia.

15.8.6. Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Scott 2015 [16]

Tabela 97. Charakterystyka badania Scott 2015

Scott, 2015 Comparable Efficacy With Varying Dosages of Glucarpidase in Pediatric Oncology Patients				
METODYKA				
Jednoośrodkowe badanie kohortowe bez grupy kontrolnej				
Cel badania: ocena związku między dawkowaniem GLU a wynikami leczenia u pacjentów pediatrycznych z chorobami onkologicznymi, którzy doświadczyli niewydolności nerek wywołanej dużymi dawkami MTX (HDMTX).				
Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w St. Jude Children's Research Hospital.				
Opis metody randomizacji: n.d.				
Zaślepienie: n.d.				
Opis metody zaślepienia: n.d.				
Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie odnotowano utraty pacjentów, wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni do badania byli uwzględnieni w analizie wyników.				
Jakość badania: NOS (6/9).				
Wyniki dla populacji ITT: n.d.				
Klasyfikacja AOTMiT: IVA.				
Źródło finansowania: Grant: NIH CA; Grant nr: 21765; Grant: GM; Grant nr: 92666; Grant: American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC).				
Liczba ośrodków: 1 (USA).				
Okres obserwacji: obejmował czas od podania GLU do pełnego odzyskania funkcji nerek przez pacjentów. Mediana czasu do odzyskania funkcji nerek wynosiła 18 dni (zakres: 2–54 dni).				
Analiza statystyczna:				
Procentowa zmiana stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU, mierzona metodami TDx i HPLC, oraz czas do powrotu sCr do normy w odniesieniu do związku między dawką GLU (UI/kg) były porównywane za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana lub dokładnego testu Wilcoxona dla dwóch próbek w przypadku analizy zmiennych kategoriycznych. Wieloczynnikowa analiza została wykorzystana do zbadania zależności między zmianą stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU a innymi zmiennymi.				
Podejście do testowania hipotezy: n.d.				
POPULACJA				
Pacjenci, którzy byli leczeni GLU w ośrodku przed sierpniem 2012.				
Kryteria włączenia:				
+ Pacjenci, którzy byli leczeni wysokimi dawkami MTX (HDMTX)				
+ Pacjenci, którzy otrzymali glukarpidazę:				
o na podstawie protokołów badań klinicznych nad lekiem,				
o w trybie ratunkowym na zasadzie indywidualnego zastosowania.				
+ Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (sCre) $\geq 1,5$ razy wartości wyjściowej.				
+ Stężenie MTX w osoczu:				
o $>50 \mu\text{mol/L}$ po 24 godzinach od rozpoczęcia infuzji MTX u pacjentów z kostniakomięsakiem (z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wynosiło $45,1 \mu\text{mol/L}$, ale sCre było 3,75 razy powyżej wartości wyjściowej).				
o $>10 \mu\text{mol/L}$ po 42 godzinach od rozpoczęcia infuzji MTX dla pozostałych pacjentów (z wyjątkiem jednego pacjenta, który otrzymał GLU wcześniej).				
Kryteria wyłączenia: b.d.				
Charakterystyka populacji:				
Kategoria	Wszyscy pacjenci (n=26)	Kostniakomięsak (n=10)	ALL (n=12)	Inny (n=4)
Wiek (lata), mediana (zakres)	11,7 (4,0–20,4)	11,7 (9,8–20,4)	6,2 (4,6–18,7)	19,2 (4,0–20,2)
Płeć M/K	18/8	5/5	10/2	3/1
Dawkowanie MTX (g/m^2), mediana (zakres)	7,4 (2,5–12,4)	12,0 (11,5–12,4)	4,6 (2,5–8)	6,1 (3,3–8)
Czas infuzji MTX (h), mediana (zakres)	11 (4–24,1)	4 (4–6)	24 (4–24,1)	11 (4–20)

Dawkowanie (Jednostek/kg), GLU mediana (zakres)*	50,8 (13,0–90,1)	51,6 (15,0–65,6)	50,8 (13,0–90,1)	39,3 (21,0–65,0)
Stężenie MTX przed podaniem GLU (TDx) (μmol/Lol), mediana (zakres)	38,6 (1,31–590,6)	154,3 (32,2–590,6)	15,7 (1,31–222,1)	54,6 (16,5–239,8)
Stężenie MTX po podaniu GLU (TDx) (μmol/Lol), mediana (zakres)	5,6 (0,35–82,8)	8,8 (0,7–82,8)	4 (0,35–36,9)	6,8 (1–26,8)
Stężenie MTX po podaniu GLU (HPLC) (μmol/Lol), mediana (zakres)	0,75 (<0,15–5)	1,4 (0,3–5)	0,15 (<0,15–3,6)	-
Czas do podania GLU od rozpoczęcia MTX (h), mediana (zakres)**	44,5 (25,8–95)	29 (25,8–46,5)	47 (26,5–95)	42,3 (28,8–48)
Czas do oznaczenia stężenia MTX po podaniu GLU (h), mediana (zakres)	3,5 (0,5–22)	3,0 (1–20,25)	5,5 (1–20,5)	1,75 (0,5–11,5)
Spadek stężenia MTX (TDx), (%), mediana (zakres)	81,8 (61,9–98,9)	84,5 (71,1–98,9)	78,5 (61,9–94,6)	86,0 (70,5–95,9)
Spadek stężenia MTX (HPLC) (%), mediana (zakres)	99 (77,2–100)	99,3 (98,6–100)	99,8 (77,2–100)	-
sCre na początku (przed MTX) (mg/dL), mediana (zakres)	0,45 (0,2–0,9)	0,45 (0,3–0,9)	0,35 (0,2–0,8)	0,7 (0,3–0,9)
sCre w momencie podania GLU (mg/dL), mediana (zakres)	1,75 (0,7–4,8)	1,85 (1–3,4)	1,65 (0,7–2,8)	2,55 (1,3–4,8)
Czas do odzyskania funkcji nerek (dni), mediana (zakres)	18 (2–54)	17 (2–28)	23 (6–54)	16 (4–40)

*Wszystkie dawki GLU poniżej 50 jednostek/kg wynikały z ograniczenia dawki do pełnej objętości fiolki, we wszystkich przypadkach dawki powyżej 50 jednostek/kg były podawane w wyniku zaokrąglenia do kolejnej pełnej fiolki.

**21 z 26 dawek GLU podano w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia infuzji HDMTX, a pięć dawek podano po upływie 48 godzin (w 48,25, 49, 51,5, 52,5 i 95 godzinie).

INTERWENCJA

Interwencje:

- + **GLU:** dawkowanie wg wskazań (w zależności od diagnozy, protokołu terapeutycznego oraz indywidualnych czynników pacjenta), glukarpidaza była podawana jako pojedyncza iniekcja dożylna.

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

	Wszyscy pacjenci (n=26)	Kostniakomięsak (n=10)	ALL (n=12)	Inny (n=4)
Dawkowanie GLU (jednostek/kg), mediana (zakres)*	50,8 (13,0–90,1)	51,6 (15,0–65,6)	50,8 (13,0–90,1)	39,3 (21,0–65,0)
Czas do podania GLU od rozpoczęcia MTX (h), mediana (zakres)**	44,5 (25,8–95)	29 (25,8–46,5)	47 (26,5–95)	42,3 (28,8–48)

- + **Leukoworyna:** podawana przed i po podaniu GLU, z przerwą 2 godzin przed i po podaniu GLU.

- + Dodatkowo pacjenci otrzymywali alkalizowane nawodnienie.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja stężenia MTX w osoczu** – oceniano zmniejszenie stężenia MTX przed i po podaniu GLU. Wszystkie stężenia MTX w osoczu zostały przeanalizowane za pomocą dostępnego komercyjnie testu

immunoenzymatycznego z polaryzacją fluorescencji przy użyciu analizatora Abbott TDxFLx. U części pacjentów stężenia MTX w osoczu analizowano za pomocą HPLC.

- + **Czas do poprawy funkcji nerek** – czas do powrotu sCr do normy zdefiniowano jako czas potrzebny na obniżenie SCr do $\leq 1,5$ razy wartości wyjściowej sprzed podania MTX, licząc od momentu podania GLU.
- + **Związek między dawką GLU a procentowym zmniejszeniem stężenia MTX** – analizowano, czy dawka GLU (w jednostkach na kilogram) miała wpływ na procentowe zmniejszenie stężenia MTX w osoczu.
- + **Związek między dawką GLU a czasem do poprawy funkcji nerek** – badano, czy dawka GLU miała wpływ na czas potrzebny do odzyskania funkcji nerek.
- + **Wpływ innych zmiennych na wyniki** – analizowano wpływ takich zmiennych jak wiek pacjenta, typ choroby i czas od rozpoczęcia infuzji MTX do podania GLU na wyniki badania.

15.8.7. Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Vila 2023 [17]

Tabela 98. Charakterystyka badania Vila 2023

Vila, 2023																																																																
Use of glucarpidase (carboxypeptidase-G2) in pediatric cancer patients: 11-year experience of a tertiary center																																																																
METODYKA																																																																
Jednoośrodkowe badanie kohortowe bez grupy kontrolnej Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania GLU u pacjentów pediatrycznych z chorobami nowotworowymi w leczeniu toksyczności indukowanej wysokimi dawkami MTX (HDMTX). Metoda zbierania danych: dokumentacja medyczna pacjentów (w tym dane kliniczne i wyniki), którzy otrzymali glukarpidazę po podaniu HDMTX w Hospital Niño Jesús. Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: n.d. Opis metody zaślepienia: n.d. Opis utraty chorych z badania: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali glukarpidazę, zostali uwzględnieni w analizie. Jakość badania: NOS (6/9). Klasyfikacja AOTMiT: IVA. Źródło finansowania: Spanish University System ; Health Institute Carlos III, Grant/Award Number: ICI20/00131. Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania). Okres obserwacji: wskazany najdłuższy okres obserwacji związany z monitorowaniem pacjentów od momentu infuzji MTX wynosił 13 dni. Analiza statystyczna: dane zbierane od pacjentów, zostały przeanalizowane przy użyciu metod statystyki opisowej. Zmienne ilościowe wyrażono jako medianę i zakres, a zmienne jakościowe jako procenty. Podejście do testowania hipotezy: n.d.																																																																
POPULACJA																																																																
Pacjenci, którzy byli leczeni GLU w ośrodku w okresie od stycznia 2012 do grudnia 2022. Kryteria włączenia: + Pacjenci pediatryczni: dzieci z nowotworami, które otrzymały wysokie dawki MTX (HDMTX). + Leczenie glukarpidazą: pacjenci, którzy otrzymali glukarpidazę w okresie od stycznia 2012 do grudnia 2022. + Ostra niewydolność nerek: pacjenci z ostrą niewydolnością nerek związaną z opóźnioną eliminacją MTX. Kryteria wyłączenia: b.d. Charakterystyka populacji: <table> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Kategoria</th><th rowspan="2">Wszyscy pacjenci (N=15)</th><th colspan="4">W podziale na typ nowotworu</th></tr> <tr> <th>Ostra białaczka limfoblastyczna (n=11)</th><th>Zlokalizowany kostniakomięsak (n=2)</th><th>Białaczka dojrzałych komórek B (n=1)</th><th>Przerzutowa pineoblastoma (n=1)</th></tr> <tr> <td rowspan="2">Wiek, lata</td><td>mediana</td><td>8,68</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td></tr> <tr> <td>zakres</td><td>3,3-16,9</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Płeć</td><td>kobieta</td><td>7</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td></tr> <tr> <td>mężczyzna</td><td>8</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Dawka MTX</td><td>b.d.</td><td>5 g/m²/24h</td><td>12 g/m²/4h</td><td>8 g/m²/24h</td><td>0,4/kg/4h</td></tr> <tr> <td colspan="2">Czas pomiaru poziomu HDMTX (h)</td><td>b.d.</td><td>24, 36, 42, 48, 54</td><td>24, 48, 68</td><td>od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L</td><td>od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L</td></tr> <tr> <td colspan="2">Leczenie ratunkowe leukoworyną</td><td>b.d.</td><td>od 42 h i co 6 h, aż poziom MTX <<0,25 µmol/L</td><td>od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,2 µmol/L</td><td>od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L</td><td>od 24 h i co 6h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L</td></tr> </table>							Kategoria		Wszyscy pacjenci (N=15)	W podziale na typ nowotworu				Ostra białaczka limfoblastyczna (n=11)	Zlokalizowany kostniakomięsak (n=2)	Białaczka dojrzałych komórek B (n=1)	Przerzutowa pineoblastoma (n=1)	Wiek, lata	mediana	8,68	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	zakres	3,3-16,9	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	Płeć	kobieta	7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	mężczyzna	8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	Dawka MTX		b.d.	5 g/m ² /24h	12 g/m ² /4h	8 g/m ² /24h	0,4/kg/4h	Czas pomiaru poziomu HDMTX (h)		b.d.	24, 36, 42, 48, 54	24, 48, 68	od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L	od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L	Leczenie ratunkowe leukoworyną		b.d.	od 42 h i co 6 h, aż poziom MTX <<0,25 µmol/L	od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,2 µmol/L	od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L	od 24 h i co 6h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L
Kategoria		Wszyscy pacjenci (N=15)	W podziale na typ nowotworu																																																													
			Ostra białaczka limfoblastyczna (n=11)	Zlokalizowany kostniakomięsak (n=2)	Białaczka dojrzałych komórek B (n=1)	Przerzutowa pineoblastoma (n=1)																																																										
Wiek, lata	mediana	8,68	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.																																																										
	zakres	3,3-16,9	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.																																																										
Płeć	kobieta	7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.																																																										
	mężczyzna	8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.																																																										
Dawka MTX		b.d.	5 g/m ² /24h	12 g/m ² /4h	8 g/m ² /24h	0,4/kg/4h																																																										
Czas pomiaru poziomu HDMTX (h)		b.d.	24, 36, 42, 48, 54	24, 48, 68	od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L	od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L																																																										
Leczenie ratunkowe leukoworyną		b.d.	od 42 h i co 6 h, aż poziom MTX <<0,25 µmol/L	od 24 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,2 µmol/L	od 36 h i co 6 h, aż poziom MTX <0,15 µmol/L	od 24 h i co 6h, aż poziom MTX <0,1 µmol/L																																																										
INTERWENCJA																																																																
Interwencje: + GLU: podawana dożylnie w pojedynczej dożylnej dawce 50 jednostek/kg, w ciągu pierwszych 48 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX.																																																																

Szczegółowe informacje dotyczące podania GLU:

Czas podania GLU od rozpoczęcia podawania MTX, liczba pacjentów	w ciągu 24 h	6
	po 30 h	1
	po 36 h	7
	po 48 h	1
Dawka GLU (jednostek/kg)		50
Liczba dawek GLU, liczba pacjentów	1	15

- + Wszyscy pacjenci otrzymali środki profilaktyczne w celu zapobiegania toksyczności MTX, obejmujące dożylne nawadnianie, alkalizację moczu oraz podawanie folinianu wapnia w zależności od poziomów MTX w osoczu.

PUNKTY KOŃCOWE

- + **Redukcja poziomu MTX w surowicy krwi** – pomiar stężenia MTX w osoczu wykonywano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (HPLC-MS/MS). Czas do całkowitego wydalenia MTX został zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia infuzji MTX do momentu, w którym stężenie MTX w osoczu spadło poniżej 0,25 µmol/L.
- + **Odsetek pacjentów z CIR sMTX w osoczu** – zdefiniowane jako stężenie MTX ≤1 µmol/L we wszystkich pomiarach po podaniu GLU.
- + **Poprawa funkcji nerek** – oceniano na podstawie wartości kreatyniny w surowicy lub pomiarów klirensu kreatyniny po podaniu GLU podczas leczenia HDMTX.
- + **Modyfikacja dawki MTX** – kontynuacja leczenia HDMTX po podaniu GLU, w tym ewentualne zmniejszenie dawki.
- + **Toksyczność związana z leczeniem GLU** – działania toksyczne zostały ocenione zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 5.0.

16. Publikacje wyłączone z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Tabela 99. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia
publikacje odnalezione w bazach medycznych	
Kibby D, Trinkman H. Methotrexate level discrepancy post-glucarpidase: A pediatric case series and review of literature. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2024 Mar;71(3):e30831. doi: 10.1002/pbc.30831. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149827.	Typ badania: Seria przypadków (3 pacjentów) oraz opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Fermiano M, Bergsbaken J, Kolesar JM. Glucarpidase for the management of elevated methotrexate levels in patients with impaired renal function. <i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2014 May 15;71(10):793-8. doi: 10.2146/ajhp130483. PMID: 24780487.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Kielbowski K, Rosik J, Bakinowska E, Gromowska E, Ustianowski Ł, Szostak B, Pawlik A. The use of glucarpidase as a rescue therapy for high dose methotrexate toxicity – a review of pharmacological and clinical data. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2023 Jul-Dec;19(11):741-750. doi: 10.1080/17425255.2023.2272593. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37846862.	Typ badania: opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Latcha S, Shah CV. Rescue Therapies for AKI in Onconephrology: Rasburicase and Glucarpidase. <i>Semin Nephrol</i> . 2022 Nov;42(6):151342. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151342. Epub 2023 May 9. PMID: 37167817.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Truong H, Leung N. Fixed-Dose Glucarpidase for Toxic Methotrexate Levels and Acute Kidney Injury in Adult Lymphoma Patients: Case Series. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2021 Jun;21(6):e497-e502. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.006. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33563580.	Typ badania: Seria przypadków (5 pacjentów).
Tuffaha HW, Al Omar S. Glucarpidase for the treatment of life-threatening methotrexate overdose. <i>Drugs Today (Barc)</i> . 2012 Nov;48(11):705-11. doi: 10.1358/dot.2012.48.11.1871575. PMID: 23170306.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Patterson DM, Lee SM. Glucarpidase following high-dose methotrexate: update on development. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2010 Jan;10(1):105-11. doi: 10.1517/14712590903468677. PMID: 19925307.	Typ badania: Opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, Heldrup J, Anseeuw K, Galvao TF, Nolin TD, Hoffman RS, Laverne V, Meyers P, Gosselin S, Botnaru T, Mardini K, Wood DM; EXTRIP workgroup. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2022 Apr;17(4):602-622. doi: 10.2215/CJN.08030621. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35236714; PMCID: PMC8993465.	Interwencja: Przegląd systematyczny dotyczący interwencji leczenia pozaustrojowe (extracorporeal treatments). Glucarpidaza uwzględniona jedynie jako leczenie dodatkowe przy stosowaniu lub nie dializoterapii. Strategia wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały opracowane w sposób umożliwiający identyfikację badań dotyczących stosowania GLU.
Heuschkel S, Kretschmann T, Teipel R, von Bonin S, Richter S, Quick S, Alakel N, Röhlig C, Balaian E, Kroschinsky F, Knoth H, Bornhäuser M, von Bonin M. Half-dose glucarpidase	Interwencja: Badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa alternatywnej dawki GLU (25 jednostek na kilogram).

as efficient rescue for toxic methotrexate levels in patients with acute kidney injury. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2022 Jan;89(1):41-48. doi: 10.1007/s00280-021-04361-8. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669022; PMCID: PMC8739299.	
Roche B, Clarke PA, Ford D, Collins Shaver S, Thompson J. High-Dose Methotrexate: Nursing Considerations for Administration and Supportive Care. <i>Clin J Oncol Nurs.</i> 2023 Jan 25;27(1):47-54. doi: 10.1188/23.CJON.47-54. PMID: 37677820.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego oraz zalecenia dotyczące opieki pielęgniarskiej w odniesieniu do standardowych protokołów leczenia oraz opóźnionej eliminacji MTX (MTX).
Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, Bacci G, Craft AW, Adamson PC. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. <i>Cancer.</i> 2004 May 15;100(10):2222-32. doi: 10.1002/cncr.20255. PMID: 15139068.	Interwencja: Przegląd systematyczny. Strategia wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały opracowane w sposób umożliwiający identyfikację badań dotyczących stosowania GLU. Zastosowanie GLU zostało uwzględnione jedynie jako przywołanie 2 badań zidentyfikowanych w sposób niesystematyczny (badania prowadzone przez autorów przeglądu). Badania dotyczące stosowania GLU nie zostały porównane z badaniami dotyczącymi zastosowania innych interwencji odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego.
Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2009 Mar;63(4):599-604. doi: 10.1007/s00280-008-0772-0. Epub 2008 May 27. PMID: 18504579.	Interwencja: Badanie dotyczy zastosowania HDMTX w leczeniu PCNSL i ocenia wystąpienie zatrucia związanego z HDMTX. Sposoby leczenia zatrucia HDMTX, w tym zastosowanie GLU, nie są oceniane w tym badaniu.
Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, Chan A, Mathew S, Meyers PA, Glezerman IG, Muthukumar T. Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. <i>Pharmacotherapy.</i> 2018 Jul;38(7):714-724. doi: 10.1002/phar.2145. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29863765; PMCID: PMC6279619.	Typ badania: Seria przypadków (7 pacjentów).
Gros L, Roldán A, Cabero-Martínez A, Domínguez-Pinilla N, de la Fuente A, González-Barca E, Tasso M, Torrent M, Gallardo E, Del Cerro I, Giró-Perafita A, Badia X. Incidence and management of patients with methotrexate delayed elimination in the clinical practice: A Delphi study. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2023 Jun;29(4):794-801. doi: 10.1177/10781552221079568. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147457; PMCID: PMC10273868.	Efekty zdrowotne: Badanie dotyczy częstości występowania, zarządzania i konsekwencji opóźnionej eliminacji MTX oraz jego toksyczności u pacjentów leczonych dużymi dawkami HDMTX w Hiszpanii. W badaniu oceniono w jakim odsetku szpitali w Hiszpanii glukarpidaza jest dostępna jako metoda leczenia toksyczności związanej z HDMTX. Brak oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania GLU.
Faguer S, Medrano C, Tavitian S, Oberic L. Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury Associated with High Dose Methotrexate. <i>Kidney360.</i> 2025 Jan 31. doi: 10.34067/KID.0000000725. Epub ahead of print. PMID: 39888669.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Smith SW, Nelson LS. Case files of the New York City Poison Control Center: antidotal strategies for the management of methotrexate toxicity. <i>J Med Toxicol.</i> 2008 Jun;4(2):132-40. doi: 10.1007/BF03160968. PMID: 18570175; PMCID: PMC3550133.	Typ badania: Opis przypadku (1 pacjent).
Řiháček M, Pilatova K, Štěřba J, Pilný R, Valík D. Nové poznatky ve farmakologii methotrexátu - diagnostické možnosti a klinický význam [New Findings in Methotrexate Pharmacology - Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care]. <i>Klin Onkol.</i> 2015;28(3):163-70. Czech. doi: 10.14735/amko2015163. PMID: 26062617.	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Krüger C, Engel N, Reinert J, Alsdorf W, Fiedler W, Dierlamm J, Bokemeyer C, Langebrake C. Successful Treatment of Delayed Methotrexate Clearance Using Glucarpidase Dosed on Ideal Body Weight in Obese Patients. <i>Pharmacotherapy</i>. 2020 May;40(5):479-483. doi: 10.1002/phar.2390. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32239519.	Typ badania: Seria przypadków (3 pacjentów).
Santucci R, Levêque D, Kemmel V, Lutz P, Gêrout AC, N'guyen A, Lescoute A, Schneider F, Bergerat JP, Herbrecht R. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. <i>Anticancer Res</i>. 2010 Mar;30(3):963-5. PMID: 20393020.	Efekty zdrowotne: Badanie dotyczy opóźnionej eliminacji MTX u pacjentów, którzy otrzymali glukarpidazę jako środek ratujący w przypadku przedawkowania lub toksyczności MTX. Badanie ocenia potencjalny wpływ inhibitorów pompy protonowej (PPI), w tym benzimidazoli, na wystąpienie opóźnionej eliminacji MTX. Badanie nie ocenia skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowania GLU.
Glucarpidase (voraxaze®) for high-dose methotrexate toxicity An option when methotrexate elimination is too slow; <i>Prescrire Int.</i> - Volume 32, Issue 251, pp. 204-205 - published 2023-01-01	Typ badania: Opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
S. Pierre, M. Heiblig, M. Nourredine, K. Bihan, C. Le Souder, P. Sanchez-Pena, F. Perrouin, G. Grenet and T. Vial. Glucarpidase rescue in patients with delayed methotrexate clearance: Is there a clinical benefit? PM1-003 <i>Fundam. Clin. Pharmacol.</i> - Volume 37, Issue 0, pp. 46 - published 2023-01-01 https://doi.org/10.1111/fcp.12906	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy zależności między wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI) a potrzebą stosowania GLU u pacjentów otrzymujących leczenie HDMTX, zwłaszcza w kontekście leczenia pacjentów z otyłością. Badanie miało na celu zbadanie, czy wyższe BMI wiąże się z większym ryzykiem poważnych toksyczności związanych z leczeniem MTX, a także analizę różnic w dawkowaniu GLU w różnych ośrodkach. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
Davies, E., Loughran, C., Kaye, D., Chambers, P., Rodgers, K., Mateo-Carrasco, H., Kantilal, K., Desai, R., West, K., Tobin, A., Chan, T., Davies, A., Dunn, J., Dutton, D., Elder, L., Elkhatib, A., Hardy, L., Henderson, R., Ndefo, O., Nicholls, E., O'Neill, C., Scargill, S., Warrington, G., Watts, S. Glucarpidase -UKcase series; Is there an association between high BMI and methotrexate toxicity? <i>J. Oncol. Pharm. Pract.</i> - Volume 29, Issue 1, pp. 27-28 - published 2023-01-01 10.1177/10781552231153542	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy związku między wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI) a toksycznością MTX u pacjentów leczonych HDMTX, a także potrzeby stosowania GLU w leczeniu pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną MTX. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
Latcha S, Gupta M, Lin IH, Jaimes EA. High Dose Methotrexate-Induced Acute Kidney Injury: Incidence, Risk Factors, and Recovery. <i>Kidney Int Rep</i>. 2022 Nov 11;8(2):360-364. doi: 10.1016/j.ekir.2022.10.029. PMID: 36815111; PMCID: PMC9939309.	Interwencja: Badanie dotyczy wystąpienia ostrej niewydolności nerek (AKI) u pacjentów leczonych dużymi dawkami MTX (HDMTX). Oceniono częstość występowania AKI oraz czynniki ryzyka związane z wystąpieniem AKI. W badaniu nie oceniono metod leczenia AKI związanego z zastosowaniem HDMTX, w tym nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
Janeway, K., Gros, L., Schwartz, S., Daugherty, C., Gallardo, E., Hill, C., Thomas, E., Ward, S., Rizzari, C. GLUCARPIDASE USE IN 86 PAEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS RECEIVING HIGH-DOSE METHOTREXATE THERAPY: POOLED SUBGROUP ANALYSIS OF OPEN-LABEL TRIALS <i>Pediatr. Blood Cancer</i> - Volume 69, Issue 0, pp. S141 - published 2022-01-01 10.1002/pbc.299522	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
de la Fuente Burguera, A., Peñalver Parraga, F.J., Cordoba Mascunano, R., Herrera, P., Olave, M.T., Martinez Chamorro, C., Jarque, I., Estevez Fernandez, M. 648TiP	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, przedstawiające protokół wieloośrodkowego,

Reduction of methotrexate (MTX) levels after glucarpidase in patients with diffuse large b cell lymphoma (DLBCL) at risk of central nervous system (CNS) involvement who receive cycles of HDMTX: An open-label, interventional, non-randomized, phase II, pilot, multicenter study. Ann. Oncol. - Volume 33, Issue 0, pp. S837 doi:10.1016/j.annonc.2022.07.773	niezaślepięnego, pilotażowego badania fazy 2 bez randomizacji.
Engels, F., Van Der Sluis, I., Dijkman, M., Koppen, A. High-dose MTX intoxication treated with dose-capped glucarpidase. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2022. Volume 78, Issue 0, pp. S64-S65. doi: 10.1007/s00228-022-03333	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Liebig, S., Burock, S., Merz, I., Knörschild, F., Kießling, P., Kappert, K., Keller, U., Schwartz, S. INTENDED USE OF GLUCARPIDASE IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA AND IMPAIRED RENAL FUNCTION - THE VALIDATE STUDY. HemaSphere. 2022. Volume 6, Issue 0, pp. 2096-2097. doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Braet, P., Sartò, G.V.R., Pirovano, M., Sprangers, B., Cosmai, L. Treatment of acute kidney injury in cancer patients. Clin. Kidney J. - Volume 15, Issue 5, pp. 873-884. 2022. doi: 10.1093/ckj/sfab292	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
Eagling, V.A., Jackson, G., Thanacoody, R.H.K., Gray, L.A., Bradberry, S.M., Sandilands, E.A. The use of antidotes in the management of methotrexate poisoning: UK Experience. Clin. Toxicol. - Volume 60, Issue 0, pp. 60. 2022. doi: 10.1080/15563650.2022.2054576	Typ badania: Seria przypadków (5 pacjentów).
Lepoix, E., Azzouz, B., Michelet-Huot, E., Morel, A., Trenque, T. Glucarpidase in high-dose methotrexate delayed elimination: Uncertain effectiveness. Fundam. Clin. Pharmacol. - Volume 35, Issue 0, pp. 199-200. 2021. doi: 10.1111/fcp.12670	Typ badania: Seria przypadków (5 pacjentów).
Fleming, M., Huang, Y., Dotson, E., Bond, D.A., Reneau, J., Epperla, N., Alinari, L., Brammer, J., Christian, B., Baiocchi, R.A., Maddocks, K., Sawalha, Y. A single-center retrospective analysis of the toxicity of high-dose methotrexate (HDMTX) administered on the first day of (R)CHOP in aggressive nonhodgkin lymphomas (ANHLS). Hematol. Oncol. - Volume 39, Issue 0, pp. 257-258. 2021. doi: 10.1002/hon.2880	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy optymalnego czasu podawania wysokich dawek MTX (HDMTX) w połączeniu z terapią (R)CHOP u pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkinowskimi (aNHLS). Brak oceny metod leczenia zatrucia związanego z HDMTX w tym GLU.
Snyder, M., Caddell, R., Ruane, M., Chavez, J. Real-world glucarpidase utilization in malignant hematology patients receiving high-dose methotrexate: A single institution experience. HemaSphere - Volume 5, Issue 0, pp. 753. 2021. doi: 10.1097/HS9.0000000000000566	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Liang, A., Cooper, S. Accuracy of high-dose methotrexate administration in management of pediatric patients with ALL. Pediatr. Blood Cancer - Volume 67, Issue 0, pp. 2020. doi: 10.1002/pbc.28321	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy oceny dokładności zarządzania leczeniem wysokodawkowym MTX (HDMTX) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Brak oceny metod leczenia zatrucia związanego z HDMTX w tym GLU.
Medrano, C., Oberic, L., Tavitian, S., Puisset, F., Protin, C., Perriat, S., Picard, M., Huguet, F., Bertoli, S., Recher, C., Faguer, S. Life-threatening complications following high-dose methotrexate and role of glucarpidase. Ann. Intensive Care. 2020. Volume 10, Issue 0, pp. doi: 10.1186/s13613-020-0623-7	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Schaff, L., Sener, U., Gavrilovic, I., Miller, A., Stone, J., Skakodub, A., Madzsar, J., Schumpp, A., Acosta, E., Lobbous, M., Ryan, K., Carlow, D., Nabors, B., Grommes, C. Pilot study of glucarpidase in combination with rituximab and methotrexate (MTX) in CNS lymphoma (CNSL). <i>Neurology</i> 2020. Volume 94, Issue 15, pp..	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Alsdorf, W., Bokemeyer, C., Battermann, I., Langebrake, C., Frenzel, C. Use of standardized supportive care protocols improves patient safety during high-dose methotrexate therapy. <i>Oncol. Res. Treat.</i> - Volume 42, Issue 0, pp. 311-312. 2019. doi: 10.1159/000502425	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy wprowadzenia standardowej procedury operacyjnej) z checklistą i protokołem kontrolowania alkalizacji moczu w celu poprawy bezpieczeństwa terapii wysokodawkowym MTX (HDMTX) i zmniejszenia ryzyka powikłań.). Brak oceny metod leczenia zatrucia związanego z HDMTX w tym GLU.
Garcilazo, Y.J., Soussain, C., Tabouret, E., Ahle, G., Schmitt, A., Waultier, A., Blonski, M., Liou-Schischmanoff, A., Hoang-Xuan, K., Houillier, C. Carboxypeptidase g2 (cpg2) rescue after high dose methotrexate (hdmx) chemotherapy for primary cns lymphoma (pcnsl). a french loc network study. <i>Neuro-Oncology</i> - Volume 21, Issue 0, pp. iii96. 2019. doi: 10.1093/neuonc/noz126.353	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Pierre, S., Bourgue, L., Castellan, D., Mahe, J., Mathieu, O., Bihan, K., Vial, T. Impaired high-dose methotrexate clearance: Is glucarpidase use conform with current guidelines? <i>Fundam. Clin. Pharmacol.</i> - Volume 33, Issue 0, pp. 19. 2019. doi: 10.1111/fcp.12468	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy oceny częstości stosowania GLU w przypadkach opóźnionego usuwania MTX (MTX) w leczeniu onkologicznym, zgodnie z francuskimi wytycznymi w przypadkach spełniających lub niespełniających kryteriów kwalifikacji. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
Boglione-Kerrien, C., Grégoire, M., Lalanne, S., Mear, J.B., Petitcollin, A., Lemaitre, F., Bellissant, E., Verdier, M.C. Therapeutic drug monitoring of methotrexate in patients with glucarpidase rescue. <i>Fundam. Clin. Pharmacol.</i> - Volume 33, Issue 0, pp. 68. 2019. doi: 10.1111/fcp.12470	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie ma na celu określenie, kiedy można wznowić pomiar poziomu MTX za pomocą metody immunoanalizy po zastosowaniu GLU. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLU.
Azzouz, B., Feliu, C., Jarrion, Q., Aubert, L., Morel, A., Djerada, Z., Trenque, T. High dose methotrexate delayed elimination: A case series. <i>Drug Saf.</i> - Volume 41, Issue 11, pp. 1139. 2018. doi: 10.1007/s40264-018-0719-2	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Seria przypadków (5 pacjentów).
Madni, M., Pavon-Mengual, M., Velangi, M., Norton, A., Motwani, J. Ethnic variation in toxicity from high dose methotrexate in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia, a single center experience. <i>Br. J. Haematol.</i> - Volume 181, Issue 0, pp. 117-118. 2018. doi: 10.1111/bjh.15226	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy oceny związku pomiędzy przynależnością etniczną a toksycznością związaną z HDMTX.
Ward, S., Demiralp, B., Koenig, L., Kala, J., Hamlett, E.G., Lee, D. The effectiveness of glucarpidase in treating methotrexate toxicity: A retrospective study. <i>J. Oncol. Pharm. Pract.</i> - Volume 24, Issue 2, pp. 20. 2018. doi: 10.1177/1078155217751308	Typ badania: Abstrakt konferencyjny, który ma odpowiadającą publikację pełnotekstową i nie zawiera dodatkowych danych.
Kim, A., Kummer, B. Formulary and stocking status of glucarpidase for high-dose methotrexate toxicity at a pediatric academic medical center. <i>J. Oncol. Pharm. Pract.</i> - Volume 24, Issue 2, pp. 26-27. 2018. doi: 10.1177/1078155217751308	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Fox, E., Busch, C., DeBernardo, A., Levin, K., Zhu, Y., Bagatell, R., Balamuth, N.J., Womer, R.B., Balis, F.M. Effect of infusion duration on high-dose methotrexate (HDMTX) acute kidney injury (AKI). J. Clin. Oncol. - Volume 35, Issue 15, pp. 2017	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu oceniono wpływ czasu infuzji HDMTX na wystąpienie ostrej niewydolności nerek. Brak oceny metod leczenia ostrej niewydolności nerek związanej z MTX, w tym GLU.
Martinez, A., Lebrun, J., Clarivet, B., Hicheri, Y., Vincent, L., Vergely, L., Hillaire-Buys, D., Cartron, G., Mathieu, O. Effect of glucarpidase on methotrexate levels and renal function: About five cases. Fundam. Clin. Pharmacol. - Volume 31, Issue 0, pp. 59. 2017	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Seria przypadków (5 pacjentów).
Kawamoto, H., Kimura, T., Yoshimura, K., Yasui, N., Ogawa, A., Hiraga, H., Kikuta, A., Ko, K., Yuza, Y., Hara, J. Safety and efficacy and pharmacokinetic trial of glucarpidase for delayed MTX excretion: First prospective registered clinical trial. J. Clin. Oncol. 2016. Volume 34, Issue 0.	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Mahe, J., Veyrac, G., Tourillon, C., Jolliet, P. High-dose methotrexate: Drug-drug interaction and toxicity. Drug Saf. - Volume 37, Issue 10, pp. 856-857. 2014. doi: 10.1007/s40264-014-0208-1	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie dotyczy interakcji MTX (MTX) z innymi lekami. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU w zatruciu MTX.
Widemann, B.C., Schwartz, S., Thomas, E., Chauhan, N., King, T., Howard, S.C. Immunogenicity and safety of glucarpidase for methotrexate toxicity. J. Clin. Oncol. - Volume 32, Issue 15. 2014.	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Widemann, B., Jayaprakash, N., Howard, S.C., Daugherty, C., Chauhan, N., King, T.R., Harvey, D. Clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. J. Oncol. Pharm. Pract. - Volume 20, Issue 2, pp. 8-9. 2014. doi: 10.1177/1078155213520288	Typ badania: Abstrakt konferencyjny, który ma odpowiadającą publikację pełnotekstową i nie zawiera dodatkowych danych.
Promis, A.S., Di Fiore-Faye, C., Pages, A., Farbos, F., Vinson, C., Perriat, S., Grand, A., Canonge, J.-M. Managing carboxypeptidase rescue after methotrexate treatment. Int. J. Clin. Pharm. - Volume 35, Issue 6, pp. 1304 - published 2013. doi: 10.1007/s11096-013-9886-5	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ward, S., King, T., Chauhan, N. Pooled analysis of time to administration of glucarpidase for methotrexate toxicity versus mortality. Clin. Toxicol. - Volume 51, Issue 7, pp. 577-578. 2013. doi: 10.3109/15563650.2013.817658	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ruiz Ramos, J., Reig Aguado, J., Escobar Cava, P., López Briz, E., Poveda Andrés, J.L. Glucarpidase rescue in patients with high-dose methotrexate toxicity. Aten. Farm. - Volume 15, Issue 4, pp. 295-298. 2013	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Seria przypadków (5 pacjentów)
Johnson, R.J., Davies, A., Lee, S.-M., Gilson, D., Smith, P., Qian, W., Braganca, N., El-Mehidi, N., Johnson, P. A phase 1 trial of escalating high dose methotrexate supported by glucarpidase to treat patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). (CRUK/08/010). Blood - Volume 120, Issue 21, 2012	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Howard, S., Widemann, B., Chauhan, N., Daugherty, C., King, T., Jayaprakash, N., Rush, J. Pediatric clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. Pediatr. Blood Cancer - Volume 58, Issue 7, pp. 1039. 2012. doi: 10.1002/pbc.24133	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Savary, L.-A., Tomowiak, C., Bay, M., Dubost, E., Princet, I. Evaluation of the use of glucarpidase (carboxypeptidase G2), antidote against methotrexate intoxication, in Poitiers University Hospital. Int. J. Clin. Pharm. - Volume 34, Issue 1, pp. 243-244. 2012. doi: 10.1007/s11096-011-9602-2	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
James, A., Deluca-Bosc, B., Honoré, S., Lacarelle, B. Efficacy of carboxypeptidase G2 in the treatment of methotrexate severe intoxication. Int. J. Clin. Pharm. - Volume 33, Issue 2, pp. 319. 2011. doi: 10.1007/s11096-011-9481-6	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Heldrup, J., Harila-Saari, A., Schmiegelow, K. The use of glucarpidase (carboxypeptidase g2-voraxaze1) in high-dose methotrexate treatments in nopho all-2008. Pediatr. Blood Cancer - Volume 57, Issue 5, pp. 731. 2011. doi: 10.1002/pbc.23299	Typ badania: Abstrakt konferencyjny, który ma odpowiadającą publikację pełnotekstową i nie zawiera dodatkowych danych.
Perdikogianni, C., Stiakaki, E., Pelagiadis, I., Markaki, E.A., Katzidakis, N., Kalmanti, M. Treatment related adverse events in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated with pediatric protocols. Pediatr. Blood Cancer - Volume 53, Issue 5, pp. 772-773. 2009. doi: 10.1002/pbc.22234	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie ocenia tolerancję intensywnego pediatrycznego schematu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u młodych dorosłych. U 4 pacjentów zastosowano glukarpidazę jako leczenie opóźnionego wydalania MTX. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
Ballou, T., Desroches, M.-C., Moussay, C., Merkadad, L., Fernandez, C., Farinotti, R. Optimal management of acute methotrexate intoxication. Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose - Volume 26, Issue 4, pp. 253-260. 2007. doi: 10.1684/jpc.2007.0070	Typ badania: Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.
EUCTR2006-003203-40-GB; A RANDOMISED, CROSS-OVER, PHASE II STUDY, TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCARPIDASE FOR ROUTINE USE AFTER HIGH DOSE METHOTREXATE IN PATIENTS WITH BONE SARCOMA - GLU-1: GLUCARPIDASE RESCUE AFTER HIGH-DOSE METHOTREXATE; https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003203-40-GB , 2006 added to CENTRAL: 31 March 2019 2019 Issue 3	Typ badania: Rekord badania klinicznego, bez podanych wyników.
Martha Perisoglou, Leonardo Trani, Sandra Strauss, John Hartley, Janet Hartley, Beatrice Seddon, et al; Efficacy and safety of glucarpidase for routine use after high dose methotrexate in patients with osteosarcoma Pediatric blood & cancer, 2012, 59(6 (supplement; 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 5th-8th October, London, United Kingdom)), 1048 [PD009] added to CENTRAL: 30 April 2014 2014 Issue 4.	Typ badania: Doniesienie naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.
DeAngelis LM, Tong WP, Lin S, Fleisher M, Bertino JR. Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2145-9. doi: 10.1200/JCO.1996.14.7.2145. PMID: 8683248	Inne: Badanie pilotażowe. Za mała próba badawcza (mniej niż 8 pacjentów włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczonych glukarpidazą).
publikacje odnalezione z przeglądu bibliografii	
Widemann, B.C., et al., Clinical trial and compassionate use experience with glucarpidase for methotrexate toxicity. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(15).	Typ badania: Abstrakt konferencyjny, który ma odpowiadającą publikację pełnotekstową i nie zawiera dodatkowych danych.
Medrano, C., et al., Nephrologie et Therapeutique, 2019. 15(5): p. 294-295. Doi : 10.1016/j.nephro.2019.07.076	Typ badania: Abstrakt konferencyjny, który ma odpowiadającą publikację pełnotekstową i nie zawiera dodatkowych danych.

Steward, J.S., 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, 2017. 23(7): p. 496-501. doi.org/10.1177/107815521666524	Typ badania: Celem tego badania była ocena częstości i ciężkości AKI wywołanego przez HDMTX oraz analiza jej wpływu na długość pobytu w szpitalu (LOS). Glukarpidazę podano w jednym przypadku AKI stopnia 4. w badanej populacji. Badanie nie określało, czy stosowanie GLU miało wpływ na LOS. Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLU.
publikacje odnalezione w bazach medycznych – aktualizacja przeglądu	
Vila, R., et al., USE of GLUCARPIDASE in PAEDIATRIC CANCER PATIENTS: 12 YEARS of EXPERIENCE. HemaSphere - Volume 8, Issue 0, pp. 3225-3226.	Inne: Abstrakt konferencyjny. Charakterystyka populacji różni się od populacji opisanej w publikacji pełnotekstowej, co uniemożliwia jednoznaczne przyporządkowanie wyników do tej samej próby badanej co w publikacji pełnotekstowej.

17. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Voraxaze® (glukarpidaza)	13
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego	16
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	17
Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej	21
Tabela 5. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy	30
Tabela 6. Zestawienie opisów interwencji stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych	35
Tabela 7. Zestawienie opisów komparatorów GLU stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach komparatora	38
Tabela 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w każdym z analizowanych badań	40
Tabela 9. Zestawienie analizowanych badań w aspekcie ich zaprojektowania	43
Tabela 10. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 5 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	46
Tabela 11. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 15 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	46
Tabela 12. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 20 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	46
Tabela 13. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie do 50 minut (mediana 15 minut) po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	47
Tabela 14. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 30 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	47
Tabela 15. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 60 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	47
Tabela 16. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 120 minut po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	47
Tabela 17. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 6 godzin (zakres: 1-18 godzin) po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	48
Tabela 18. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 24 godziny po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	48
Tabela 19. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 48 godziny po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych	48
Tabela 20. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie do 8 dni po podaniu GLU – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014]	48

Tabela 21. Redukcja stężenia MTX (MTX) w zależności od kolejnych dawek GLU w badaniach jednoramiennych.....	49
Tabela 22. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach jednoramiennych.....	51
Tabela 23. Odsetek pacjentów z CIR w badaniach jednoramiennych	51
Tabela 24. Odsetek pacjentów z CIR w zależności od kolejnych dawek GLU w badaniach jednoramiennych.....	53
Tabela 25. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w badaniach jednoramiennych	54
Tabela 26. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]	56
Tabela 27. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach jednoramiennych	57
Tabela 28. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU w badaniach jednoramiennych.....	57
Tabela 29. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny w badaniach jednoramiennych ...	58
Tabela 30. Wskaźnik śmiertelności w badaniach jednoramiennych.....	61
Tabela 31. Występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023].....	62
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z glukarpidazą w badaniach jednoramiennych	63
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z glukarpidazą – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014].....	64
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z glukarpidazą w poszczególnych grupach wiekowych – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]	65
Tabela 35. Procentowa redukcja stężenia MTX wkrótce po podaniu GLU w badaniach kohortowych .	68
Tabela 36. Procentowa redukcja stężenia MTX w czasie 3,5 godzin po podaniu GLU w badaniach kohortowych.....	68
Tabela 37. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od stosowanej dawki GLU w badaniach kohortowych.....	68
Tabela 38. Procentowa redukcja stężenia MTX w zależności od typu nowotworu w badaniach kohortowych.....	69
Tabela 39. Odsetek pacjentów z CIR w badaniach kohortowych	69
Tabela 40. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU w badaniach kohortowych.....	70
Tabela 41. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny w badaniach kohortowych	72
Tabela 42. Czas do przywrócenia funkcji nerek w zależności od typu nowotworu w jednym z badań kohortowych.....	75
Tabela 43. Różnice w wynikach dotyczących hospitalizacji pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+)	78

Tabela 44. Różnice w wynikach dotyczących hospitalizacji pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy (+/-)).....	79
Tabela 45. Porównanie wyników dotyczących hospitalizacji między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane).....	80
Tabela 46. Wskaźnik śmiertelności w badaniach kohortowych.....	81
Tabela 47. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+)).....	82
Tabela 48. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy (+/-)).....	83
Tabela 49. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane).....	83
Tabela 50. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności 30-dniowej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+)).....	84
Tabela 51. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności 30-dniowej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy (+/-)).....	84
Tabela 52. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane).....	85
Tabela 53. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie za pomocą dializ (dializy (+)).....	86
Tabela 54. Różnice w wynikach dotyczących śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą leczoną (glukarpidaza) vs grupą leczoną konwencjonalnie niezależnie od stosowania dializ (dializy (+/-)).....	86
Tabela 55. Porównanie wyników dotyczących śmiertelności szpitalnej między wczesnymi vs późnymi kohortami podawania GLU (dane nieskorygowane).....	87
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z glukarpidazą w badaniach kohortowych.....	88
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie między grupą leczoną GLU vs grupą nieleczoną GLU [Medrano 2021].....	88
Tabela 58. Przedstawienie odnalezionego opracowania wtórnego, wraz z opisem włączonych badań pierwotnych, ich charakterystyk, raportowanych wyników i wniosków (critical appraisal).....	91
Tabela 59. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem GLU na podstawie ChPL Voraxaze.....	94
Tabela 60. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem GLU na podstawie bazy EudraVigilance.....	95
Tabela 61. Lista kontrolna zgodności analizy z wymogami Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych.....	106
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026.....	108
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026.....	109

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 14.02.2025 wraz z aktualizacją z dnia 13.03.2026.....	110
Tabela 65. Kwestionariusz oceny jakości badań jednoramiennych w skali NICE	111
Tabela 66. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS.....	111
Tabela 67. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)	113
Tabela 68. Ocena jakości badania jednoramiennego Buchen 2005 w skali NICE	117
Tabela 69. Ocena jakości badania jednoramiennego Krause 2002 w skali NICE	118
Tabela 70. Ocena jakości badania jednoramiennego Ogawa 2024 w skali NICE	119
Tabela 71. Ocena jakości badania jednoramiennego Schwartz 2007 w skali NICE	120
Tabela 72. Ocena jakości badania jednoramiennego Svahn 2016 w skali NICE	121
Tabela 73. Ocena jakości badania jednoramiennego Widemann 1997 w skali NICE	122
Tabela 74. Ocena jakości badania jednoramiennego Widemann 2010 w skali NICE	123
Tabela 75. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Christensen 2012 w skali NOS.....	124
Tabela 76. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Demiralp 2019 w skali NOS	126
Tabela 77. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Garcia 2018 w skali NOS.....	128
Tabela 78. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Gupta 2025 w skali NOS	130
Tabela 79. Ocena jakości badania nierandomizowanego z grupą kontrolną Medrano 2021 w skali NOS	132
Tabela 80. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Scott 2015 w skali NOS.....	134
Tabela 81. Ocena jakości badania kohortowego bez grupy kontrolnej Vila 2023 w skali NOS.....	136
Tabela 82. Ocena wiarygodności badania wtórnego Cavone 2014 w skali AMSTAR-2.....	138
Tabela 83. Charakterystyka badania Buchen 2005.....	143
Tabela 84. Charakterystyka badania Krause 2002	145
Tabela 85. Charakterystyka badania Ogawa 2024.....	147
Tabela 86. Charakterystyka badania Schwartz 2007	149
Tabela 87. Charakterystyka badania Svahn 2016	152
Tabela 88. Charakterystyka badania Widemann 1997	154
Tabela 89. Charakterystyka badania Widemann 2010	156
Tabela 90. Charakterystyka badania Janeway 2023	159
Tabela 91. Charakterystyka badania Widemann 2014	162
Tabela 92. Charakterystyka badania Christensen 2012	165
Tabela 93. Charakterystyka badania Demiralp 2019	168
Tabela 94. Charakterystyka badania Garcia 2018.....	170
Tabela 95. Charakterystyka badania Gupta 2025	172

Tabela 96. Charakterystyka badania Medrano 2021	175
Tabela 97. Charakterystyka badania Scott 2015	177
Tabela 98. Charakterystyka badania Vila 2023	180
Tabela 99. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów.....	182

18. Spis ilustracji

Wykres 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych (Opracowanie własne z wykorzystaniem PRISMA 2020)	20
Wykres 2. Mediana procentowej zmiany stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych w czasie do 8 dni po podaniu GLU, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]	50
Wykres 3. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023].....	52
Wykres 4. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w poszczególnych nowotworach, populacja HPLC – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023].....	53
Wykres 5. Zmiany w stężeniu metotreksatu (MTX) badanym w laboratorium lokalnym oraz DAMPA i MTX badane w laboratorium centralnym (HPLC) odpowiednio w badaniach CPG2-P11 (a) [Ogawa 2024]	55
Wykres 6. Maksymalne zmniejszenie i wzrost odbicia stężenia MTX w osoczu po podaniu glukarpidazy [Widemann 2010].....	55
Wykres 7. Średnie $\pm$ SD (odchylenie standardowe) stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów przed podaniem glukarpidazy (wartości wyjściowe) i po podaniu glukarpidazy – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Widemann 2014].....	59
Wykres 8. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy według grup wiekowych w czasie (populacja oceniana pod względem czynności nerek) – analiza zbiorcza badań jednoramiennych [Janeway 2023]	60
Wykres 9. Ponowne podanie MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji indeksowej u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą [Gupta 2025]	71
Wykres 10. Odzyskanie funkcji nerek u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą [Gupta 2025]	73
Wykres 11. Czas do odzyskania funkcji nerek u pacjentów leczonych glukarpidazą vs pacjentów nieleczonych glukarpidazą [Gupta 2025].....	74
Wykres 12. Stężenie kreatyniny w surowicy według badanych grup w czasie [Garcia 2018]	76
Wykres 13. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego przed i po infuzji HDMTX według badanych grup [Medrano 2021].....	77

19. Bibliografia

1. *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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.* 2023: Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej.
2. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, in *Wersja 3.0*, A.O.T.M.i. Taryfikacji, Editor. 2016.
3. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
4. Buchen, S., et al., *Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure*. British Journal of Cancer, 2005. **92**(3): p. 480-7.
5. Krause, A.S., et al., *Carboxypeptidase-G2 rescue in cancer patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy*. Leukemia & Lymphoma, 2002. **43**(11): p. 2139-43.
6. Ogawa, A., et al., *Phase 2 study of glucarpidase in patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2024. **94**(1): p. 89-101.
7. Schwartz, S., Borner, K., Müller, K., *Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) Intervention in Adult and Elderly Cancer Patients with Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Elimination After High-Dose Methotrexate Therapy*. The Oncologist, 2007. **12**(11): p. 1299-1308.
8. Svahn, T., Mellgren, K., Harila-Saari, A., Asberg, A., Kanerva, J., Jonsson, O., Vaitkeviciene, G., Stamm, Mikkelsen, T., Schmiegelow, K., Heldrup, J., *Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia*. Pediatric Blood & Cancer, 2016. **64**(7).
9. Widemann, B.C., et al., *Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(5): p. 2125-34.
10. Widemann, B.C., et al., *Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(25): p. 3979-86.
11. Demiralp, B., et al., *Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study*. Clinicoecon Outcomes Res, 2019. **11**: p. 129-144.
12. Garcia, H., et al., *Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose*. Néphrologie & Thérapeutique, 2018. **14**: p. S103-S113.
13. Gupta, S., et al., *Glucarpidase for Treatment of High-Dose Methotrexate Toxicity*. Blood, 2025(1528-0020 (Electronic)).
14. Medrano, C., et al., *Life-threatening complications after high-dose methotrexate and the benefits of glucarpidase as salvage therapy: a cohort study of 468 patients*. Leuk Lymphoma, 2021. **62**(4): p. 846-853.

15. Christensen, A.M., et al., *Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients*. Cancer, 2012. **118**(17): p. 4321-30.
16. Scott, J.R., et al., *Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients*. Pediatric Blood & Cancer, 2015. **62**(9): p. 1518-22.
17. Vila, R.A.-O., et al., *Use of glucarpidase (carboxypeptidase-G2) in pediatric cancer patients: 11-year experience of a tertiary center*. eJHaem | Haematology Journal, 2023. **4**(2688-6146 (Electronic)): p. 1052-1058.
18. Cavone, J.L., D. Yang, and A. Wang, *Glucarpidase Intervention for Delayed Methotrexate Clearance*. Ann Pharmacother, 2014. **48**(7): p. 897-907.
19. Janeway, K.A.-O., et al., *A pooled subgroup analysis of glucarpidase treatment in 86 pediatric, adolescent, and young adult patients receiving high-dose methotrexate therapy in open-label trials*. Pediatric Blood & Cancer, 2023(1545-5017 (Electronic)): p. e30506.
20. Widemann, B.C., et al., *Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy*. Pharmacotherapy, 2014. **34**(5): p. 427-39.
21. EMA. Voraxaze Assesment Report. 2021; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>.
22. NICE, *Quality assessment for case series*, in NICE guidelines (CG3). 2003.
23. Niewada, M., *Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty*. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych., ed. M. Jakubczyk, Niewada, M. 2011, Warszawa.
24. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. Bmj, 2017. **358**: p. j4008.
25. EMA. RMP Voraxaze 2022: Risk management plan summary, ostatnia aktualizacja 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>.
26. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voraxaze: ostatnia aktualizacja 2025 r.; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>.
27. FDA. HPI Voraxaze: FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION 2019. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125327>.
28. Łąda K., N.M., Mossoczy A., *Choroby rzadkie i leki sieroce – uwarunkowania legislacyjne w roku 2012 w Polsce oraz przegląd rozwiązań systemowych w wybranych krajach*. Raport. Wersja 1.0, 2012.
29. Domański Zakrzewski Palinka sp. k, P.P.S.z.o.o., *Raport: Choroby rzadkie, dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski*.
30. *Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy, ekonomicznej do progu opłacalności*.
31. *Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich (M.P. 2021 poz. 883)*.
32. *Uchwała Rady Ministrów z 13 sierpnia 2024 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2024-2025*. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/uchwala-rady->

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



[ministrow-z-13-sierpnia-2024-r-w-sprawie-przyjecia-dokumentu-plan-dla-chorob-rzadkich-na-lata-2024-2025.](#)