



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Voraxaze (glukarpidaza)**
w ramach programu lekowego
„Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu
w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”
Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.4.2026

Data ukończenia: 23.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (SERB SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SERB SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SERB SAS.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizyczne (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenie niepożądane (adverse event)
AKI	ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury)
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia)
ALT	aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
AMBCL	agresywne chłoniaki z dużych komórek B (aggressive mature B-cell lymphomas)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AYA	młodzież i młodzi dorośli (adolescent and young adult)
AW	analiza wykonalności programu lekowego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BAS	(before & after studies)
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające/ najlepszy standard opieki (best supportive care/ best standard care)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CIR	klinicznie istotna redukcja (clinically important reduction)
CNSC	nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (central nervous system cancers)
CPDG2	karboksypeptydaza G2 (carboxypeptidase G2)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DAMPA	kwas 4-amino-4-deoksy-N ¹⁰ -metylopteroilowy (4-(N-(2,4-Diamino-6-PteridinyImethyl)-N-Methylamino)Benzoic Acid)
DFS	Przeżycie wolne od choroby
DME	opóźniona eliminacja metotreksatu (delayed methotrexate elimination)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń
eGFR	szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate)
GGN	górną granicę normy
GLU	glukarpidaza (glucarpidase)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMTX	wysoka dawka metotreksatu (high-dose methotrexate)
HPLC	wysokoprawna chromatografia cieczowa (high pressure liquid chromatography)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICU	oddział intensywnej terapii (intensive care unit)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPTW	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (inverse-probability treatment weighting)
i.v.	podanie dożylnie (intravenous)
KK	Konsultant Krajowy

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LOS	długość pobytu w szpitalu (length of stay)
LV	leukoworyna (leucovorin)
m.c.	masa ciała
MTX	metotreksat (methotrexate)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczebność próby
N	liczebność populacji
n.d.	nie dotyczy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite
PCNSL	pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (primary central nervous system lymphoma)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOiHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. 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. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event)
sCre	stężenie kreatyniny w surowicy (serum creatinine concentration)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIOPE	European Society for Paediatric Oncology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TVCA	Thames Valley Cancer Alliance
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
VRX	Voraxaze
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	34
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	45
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2. Wyniki analizy progowej	47
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	48
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	50
6. Ocena analizy wpływu na budżet	51
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	51
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	51
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	53
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	53
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	57
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	59
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	59

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego.....	60
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
10.	Źródła	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1834.2025.24.ZLE

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Voraxaze, glucarpidasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 jednostek, 1 szt., GTIN: 05060311320223
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach nowego programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

SERB SAS

32 rue de Monceau

75008 Paryż

Francja

Wnioskodawca

SERB SAS

32 rue de Monceau

75008 Paryż

Francja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Voraxaze (glukarpidaza) we wskazaniu zmniejszanie toksycznych stężeń metotreksatu (MTX) w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją MTX lub zagrożonych toksycznością MTX, w ramach nowego programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”. Dodatkowo w zleceniu Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą zajęcie stanowiska w zakresie kategorii dostępności refundacyjnej, o której mowa w art. 6 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Voraxaze zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Voraxaze obejmuje zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu. Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji uwzględniające nieskuteczność standardowej terapii ratunkowej stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi, co stanowi zawężenie względem wskazania rejestracyjnego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

-

-

-

Wnioskodawca uzasadnił utworzenie nowej grupy limitowej, wskazując, że obecnie nie istnieje grupa obejmująca leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub podobnym mechanizmie działania (produkty lecznicze zawierające leukoworynę, które obecnie są refundowane w Polsce we wskazaniu szerszym niż wnioskowane wskazanie dla leku Voraxaze mają odmienny mechanizm działania niż wnioskowany produkt leczniczy Voraxaze).

W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza)

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
1000 jednostek x 1 fiolka					bezpłatny	0,00
					bezpłatny	0,00
					bezpłatny	0,00
					bezpłatny	0,00

^aobliczenia własne Agencji

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Problem zdrowotny

Opóźniona eliminacja metotreksatu (DME, ang. *Delayed Methotrexate Elimination*) stanowi rzadkie, lecz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie terapii z zastosowaniem wysokodawkowego metotreksatu (HDMTX, ang. *High-dose Methotrexate*). HDMTX definiowany jest jako dawka przekraczająca 500 mg/m² i stanowi element

protokołów terapeutycznych stosowanych u dzieci i dorosłych w leczeniu wybranych nowotworów, w tym chłoniaków nieziarniczych, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz kostniakomięsaka. Stężenia MTX przekraczające 2 odchylenia standardowe względem oczekiwanej krzywej eliminacji uznaje się za wskazujące na opóźnioną eliminację i zwiększone ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej. Większość ośrodków monitoruje stężenie MTX w osoczu do momentu jego spadku do poziomu $\leq 0,1-0,2 \mu\text{mol/L}$.

Jednym z kluczowych zagrożeń terapii HDMTX jest nefrotoksyczność, wynikająca ze wzrostu stężenia MTX w krążeniu i uszkodzenia cewek nerkowych, prowadzącego do spadku współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *Glomerular Filtration Rate*). Upośledzenie czynności nerek znacząco opóźnia eliminację MTX, co powoduje przedłużoną ekspozycję na jego toksyczne stężenia i zwiększa ryzyko ciężkiej toksyczności ogólnoustrojowej, która może być śmiertelna. DME prowadzi do ostrej toksyczności kanalikowej nerek, spowodowanej krystalizacją MTX w świetle kanalików nerkowych, co dodatkowo zaburza klirens leku, prowadzi do dalszego pogorszenia czynności nerek oraz nasilenia pozanerkowych działań niepożądanych.

Konsekwencją DME może być szerokie spektrum objawów klinicznych. Do najczęstszych należą mielosupresja z pancytopenią, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, wysypki skórne o charakterze plamisto-grudkowym, chemiczne zapalenie spojówek, hepatotoksyczność (odwracalne chemiczne zapalenie wątroby i hiperbilirubinemia) oraz toksyczność płucna. W ciężkich przypadkach dochodzi do niewydolności wielonarządowej. W niektórych sytuacjach występują również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, drgawki czy objawy udaropodobne. Do głównych toksyczności związanych z HDMTX zalicza się wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz zaburzenia funkcji nerek, które same w sobie mogą dodatkowo promować opóźnioną eliminację leku.

Kluczowym elementem zapobiegania powikłaniom jest monitorowanie stężenia MTX oraz czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia MTX w surowicy w odstępach 24, 36, 48 i 72 godzin od rozpoczęcia infuzji, a także codzienne monitorowanie funkcji nerek oraz poziomów elektrolitów. Działania te umożliwiają wczesne rozpoznanie nieprawidłowości i odpowiednio szybkie wdrożenie interwencji, co istotnie zmniejsza ryzyko ostrych powikłań, zwłaszcza ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang. *acute kidney injury*), którego ryzyko rośnie wraz ze wzrostem stężenia MTX w surowicy. AKI rozwija się zwykle w trakcie lub krótko po infuzji HDMTX. Choć AKI indukowane HDMTX jest zwykle odwracalne, a funkcja nerek u większości pacjentów powraca do wartości wyjściowych, proces ten może trwać kilka tygodni, a potencjalne długoterminowe konsekwencje, tj. rozwój przewlekłej choroby nerek, nie zostały w pełni poznane.

DME jest zjawiskiem rzadkim – według Orphanet występuje z częstością 1-9 na 100 000 osób. Szacunkowa częstość DME w populacjach leczonych HDMTX różni się w zależności od źródła danych, typu nowotworu i schematu leczenia. Dane literaturowe wskazują, że DME rozwija 16,0% (Bielack 2024) - 27,5% (Gros 2023) pacjentów leczonych HDMTX. AKI rozwija 9,1% (Bielack 2024) - 11,6% (Gros 2023) pacjentów leczonych HDMTX. Dzięki postępom w leczeniu wspomagającym ciężką, zagrażającą życiu toksyczność MTX występuje u <1% pacjentów leczonych HDMTX. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące DME i AKI po HDMTX w Polsce nie są dostępne, a publikacje zagraniczne mają ograniczoną porównywalność.

(Źródło: APD wnioskodawcy).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla Voraxaze wskazanym przez wnioskodawcę jest najlepszy standard opieki (BSC, ang. *best standard care*), tj. leczenie ratunkowe z zastosowaniem leukoworyny, która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym) przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu.

Komparator wskazany przez wnioskodawcę jest zgodny z zapisami programu lekowego, aktualną praktyką kliniczną w warunkach polskich oraz wytycznymi klinicznymi.

W obrębie wnioskowanego wskazania refundacją objęty jest kwas lewofolinowy oraz folinian wapnia (katalog refundacyjny: chemioterapia), określane mianem leukoworyny (LV). Leukoworyna jest obecnie refundowana w szerszym wskazaniu niż wnioskowane wskazanie refundacyjne dla Voraxaze. LV działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, uzupełnia wewnątrzkomórkową pulę tetrahydrofolianu pomagając chronić zdrowe komórki przed uszkodzeniem podczas terapii MTX. Z kolei glukarpidaza (GLU) działa zewnątrzkomórkowo zmniejszając ilość krążącego MTX w surowicy. Mechanizmy działania LV i GLU są odmienne, stosowanie GLU nie wyklucza użycia LV.

W ramach postępowania we wnioskowanej sytuacji klinicznej stosowane i finansowane ze środków publicznych jest również leczenie pozaustrojowe, tj. wykonywana w ramach hospitalizacji intensywna hemodializa oraz w wykonywane w trybie ambulatoryjnym dializa otrzewnowa i hemodializoterapia (w tym hemodializa i hemodiafiltracja).

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują, że GLU może być zastosowana w sytuacji nieskuteczności standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, prowadzonej samodzielnie albo w skojarzeniu z mechanicznymi metodami eliminacji metotreksatu (hemodializą, dializą otrzewnową, hemoperfuzją z użyciem węgla aktywnego przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu i alkalizacji moczu).

W opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję aktualnie stosowane technologie medyczne obejmują leukoworynę i/lub płynoterapię, alkalizację moczu, leczenie objawowe, a w określonych przypadkach metody pozaustrojowe (np. dializa). W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej ww. metody nie stanowią alternatywnych, wzajemnie wykluczających się technologii, lecz są stosowane równolegle jako element standardowego postępowania wspomagającego. Glukarpidaza nie zastępuje żadnej z aktualnie stosowanych metod leczenia, lecz stanowi terapię uzupełniającą, a podstawowe techniki leczenia pozostają obligatoryjne.

Według zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenie ratunkowe, które obejmuje intensywne nawodnienie, alkalizację moczu, odpowiednio dostosowaną dawkę leukoworyny jest leczeniem pierwszego wyboru dla pacjentów z DME (Peccatori 2025, European Consensus 2024). Dializa z użyciem dializatora wysokoprzepływowego może być rozważona indywidualnie u wybranych pacjentów (np. z ciężką niewydolnością nerek i bezmoczem). Inne metody, tj. hemodializa przerywana lub ciągła, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja czy doustne środki wiążące, są wymieniane w wytycznych, jednak podkreśla się brak wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność (European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano trzy opinie: Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr. hab. n. med. Jan Romana Styczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej – prof. dr. hab. n. med. Grzegorza Grześk oraz Kierownika Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie – prof. dr. hab. n. med. Walentyny Balwierz. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Najczęstsze typy nowotworów, w których stosuje się chemioterapię wysokimi dawkami metotreksatu ostra białaczka limfoblastyczna (KK i prof. dr. hab. n. med. W. Balwierz). W populacji pediatrycznej ostra białaczka limfoblastyczna stanowi około 80% wskazań leczenia wysokimi dawkami MTX (prof. dr. hab. n. med. W. Balwierz).

Wśród problemów z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia eksperci wskazują m.in. na ich ograniczoną skuteczność i powolne działanie.

Mając na uwadze, że zlecenie MZ obejmowało również prośbę o zajęcie stanowiska w zakresie kategorii dostępności refundacyjnej wnioskowanej technologii, jednym z pytań skierowanych do ekspertów było zajęcie stanowiska w tym zakresie. Należy wskazać, że wątpliwości związane z kategorią dostępności refundacyjnej Voraxaze wynikają z faktu, iż optymalny czas podania leku wynosi 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX.

Tylko prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazała, że program lekowy wydaje się najbardziej adekwatnym rozwiązaniem. KK i KW wskazali, że program lekowy nie jest optymalnym rozwiązaniem. KK wskazuje, że preferowany sposób rozliczenia to katalog chemioterapii. KW nie wskazuje jaki sposób finansowania jest optymalny, ale odnosi się do cech, którymi powinien się charakteryzować, tj. powiązanie z programami terapeutycznymi lub świadczeniami obejmującymi stosowanie HDMTX oraz jednoznaczne określenie kryteriów użycia, monitorowanie liczby podań oraz kontrola efektów klinicznych. Eksperci podkreślają, że program lekowy powinien mieć konstrukcję możliwie prostą organizacyjnie, tak aby wymogi formalne nie opóźniały podania leku w sytuacji nagłej.

Prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazuje, że finansowania GLU w ramach chemioterapii jest formalnie możliwe, ale jest ono mniej korzystne z punktu widzenia zapewnienia dedykowanego finansowania bardzo kosztownej terapii ratunkowej oraz mniej precyzyjne pod względem warunków kwalifikacji i monitorowania. Natomiast finansowanie GLU w ramach świadczeń gwarantowanych lub jako świadczenie do sumowania wiąże się z koniecznością dokonywania wyborów pomiędzy zastosowaniem bardzo kosztownej terapii jednostkowej a zapewnieniem ciągłości świadczeń i utrzymaniem zasobów kadrowych, co może prowadzić do nierówności w dostępie do GLU w zależności od sytuacji finansowej szpitala.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 14 badań pierwotnych: siedem badań eksperymentalnych jednoramiennych (Buchen 2005, Krause 2002, Ogawa 2024, Schwartz 2007, Svahn 2016, Widemann 1997, Widemann 2010), cztery badania kohortowe z grupą kontrolną (Demiralp 2019, Garcia 2018, Gupta 2025, Medrano 2021) oraz trzy badania kohortowe bez grupy kontrolnej (Christensen 2012, Scott 2015, Vila 2023),

a także jedno badanie wtórne (przegląd systematyczny bez metaanalizy Cavone 2014). Dodatkowo włączono analizy zbiorcze post hoc badań jednoramiennych (Janeway 2023, Widemann 2014) oraz EMA Assessment report Voraxaze 2021. Wyniki badań jednoramiennych stanowiły podstawę do analizy skuteczności eksperymentalnej, natomiast badań kohortowych do skuteczności praktycznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library dnia 07.04.2026 r. Nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Skuteczność eksperymentalna

W badaniach jednoramiennych wykazano znaczącą redukcję stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU (ok. 90% po 5 minutach i $\geq 94\%$ w kolejnych punktach czasowych), niezależnie od wieku i typu nowotworu. Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną redukcję stężenia MTX (CIR, ang. *clinically important reduction*) różnił się pomiędzy analizowanymi badaniami i wynosił od 66,7% (Buchen-2005, EMA) do 85,7% (Schwartz 2007, EMA), analizy zbiorcze wskazują na niższe odsetki (44,2% w analizie Janeway 2023 i 59,0% w analizie Widemann 2014). Odsetek pacjentów osiągających CIR różnił się w zależności od wieku (od 0% w grupie noworodków do 57,8% w grupie młodych dorosłych) i typu nowotworu (od 25,0% dla „innych nowotworów” do 80,0% dla ALL) (Janeway 2023).

Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX wynosił do 100% (Schwartz 2007), a mediana czasu do ponownego wzrostu stężenia MTX po podaniu GLU wynosiła do 105 godz. (Schwartz 2007), przy czym wartości te różnią się między badaniami. Wyniki analiz w podgrupach w zależności od wieku wskazują, że ponowny wzrost stężenia MTX był obserwowany we wszystkich analizowanych subpopulacjach i wynosił od 18,4% w grupie młodych dorosłych do 100% w grupie noworodków (Janeway 2023). Odsetek pacjentów kontynuujących leczenia HDMTX po podaniu GLU wynosił od 13,6% (Widemann 2010) do 95,7% (Svahn 2016), a mediana czasu do wznowienia leczenia HDMTX wynosiła od 5 do 77 dni (Widemann 2010). Odsetek pacjentów z poprawą funkcji nerek wynosił od ok. 58%³ (Schwartz 2007) do 100% (Svahn 2016), a wyniki analizy zbiorczej badań jednoramiennych Widemann 2014 wskazują na odsetek 63,9%.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych i wskazują na redukcję stężenia MTX w osoczu zarówno bezpośrednio po podaniu GLU (mediana od 92,6% w badaniu Vila 2023 do 99,6% w badaniu Christensen 2012), jak w kolejnych godzinach po jej podaniu, niezależnie od typu nowotworu (Scott 2015). Klinicznie istotną redukcję stężenia MTX wykazano u 33% pacjentów (Vila 2023). Prawdopodobieństwo ponownego podania MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji było istotnie niższe u pacjentów leczonych GLU [aOR: 0,41 (95%CI: 0,24-0,72); Gupta 2025]. Wyniki badań kohortowych potwierdzają redukcję i normalizację poziomu kreatyniny po leczeniu GLU (Christensen 2012, Scott 2015, Vila 2023). Zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i u pacjentów leczonych GLU następowała stopniowa poprawa czynności nerek, oceniana na podstawie spadku stężenia kreatyniny w czasie obserwacji (Garcia 2018). Wykazano istotnie wyższe skorygowane szanse na odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala w populacji pacjentów leczonych GLU względem pacjentów nieleczonych GLU [aOR: 2,70 (95%CI: 1,69-4,31); Gupta 2025]. Wyniki badania Demiralp 2019 wskazują na istotny statystycznie krótszy czas pobytu w szpitalu oraz istotną statystycznie różnicę w zakresie śmiertelności szpitalnej i wskaźnika śmiertelności 90-dniowej w grupie pacjentów leczonych GLU względem pacjentów leczonych konwencjonalnego (z dializą lub niezależnie od dializ), a także istotną statystycznie różnicę na korzyść GLU względem pacjentów wymagających dializoterapii w zakresie średniej długości hospitalizacji na ICU. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi GLU oraz pacjentami leczonymi konwencjonalnie niezależnie od dializ (dializy +/-) w zakresie średniej długości hospitalizacji na ICU, a także między pacjentami leczonymi GLU a pacjentami leczonymi konwencjonalnie (z dializą lub niezależnie od dializ) w zakresie wskaźnika śmiertelności 30-dniowej.

Wyniki badania wtórnego Cavone 2014 są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę i wskazują na skuteczność GLU w zakresie redukcji stężenia MTX w osoczu. Autorzy badania wskazują na duże zróżnicowanie badań pod względem kryteriów włączenia oraz dawkowania GLU, co uniemożliwia wnioskowanie w zakresie skuteczności GLU i jej miejsca w terapii pacjentów z DME.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań skuteczności eksperymentalnej względem BSC. Analiza opiera się na badaniach jednoramiennych, prowadzonych metodą otwartej próby, z niewielką liczebnością pacjentów. Badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością, m.in. różniły się kryteriami włączenia, charakterystyką

³ Odsetek wyliczony przez analityków Agencji. Wnioskodawca definiuje normalizację kreatyniny jako osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy i wskazuje, że normalizacja kreatyniny w badaniu Schwartz 2007 dotyczyła 40/43 (93%) pacjentów. Tymczasem stężenie kreatyniny pozostało normalne u 1 pacjenta, wróciło do normy u 24 pacjentów, a u 15 pacjentów poprawiło się.

populacji, dawkowaniem GLU, terapiami stosowanymi w ramach BSC, definicjami opóźnionej eliminacji MTX, punktów końcowych, pomiarem stężenia MTX i kreatyniny za pomocą różnych metod. Populacja żadnego ze zidentyfikowanych i włączonych badań nie odpowiadała w pełni populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Voraxaze pod względem wiekowym. W większości badań jednoramiennych włączonych do AKL postępowanie terapeutyczne odbiegało od aktualnej praktyki klinicznej pod względem dawkowania GLU lub terapii, które stosowano w ramach BSC (tj. stosowano tymidynę). Włączone do analizy badania nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS czy jakość życia. Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji oceniano w jednym badaniu Demiralp 2019, które opiera się na danych z bazy amerykańskiego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Medicare), a średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła >67 lat w każdej z analizowanych grup, co ogranicza wnioskowanie zarówno w odniesieniu do warunków polskich, jak i we wnioskowanej populacji, która obejmuje dzieci w wieku od 28 dni. W badaniach komparatywnych porównywane grupy różniły się wyjściową charakterystyką pacjentów, co ogranicza wnioskowanie w zakresie różnic w skuteczności porównywanych terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu GLU lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z podaniem GLU w badaniach jednoramiennych wynosiła odpowiednio do 10% i 6,7%. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaczerwienienie i uczucie ciepła. Analiza zbiorcza Janeway 2023 wskazuje, że działania niepożądane związane z leczeniem GLU wystąpiły u 8,4% dzieci, 16,4% nastolatków oraz 14,8% młodych dorosłych. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 i ≥ 4 związane z leczeniem występowały u mniej niż 5% pacjentów w każdej ww. grupie wiekowej. Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych. Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z GLU nie przekraczała 7%.

Analiza ekonomiczna

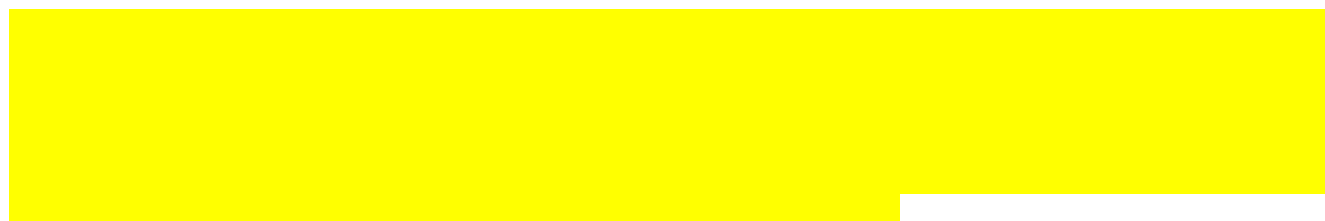
W ramach analizy ekonomicznej zastosowano analizę efektywności kosztów (CEA) oraz analizę użyteczności kosztów (CUA) w celu porównania terapii GLU + BSC z samym BSC (obejmującym leczenie ratunkowe leukoworiną z ewentualnym zastosowaniem metod mechanicznych (np. hemodializy). W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy użyteczności kosztów



Wyniki analizy wrażliwości



Należy wskazać, że analiza obejmuje wyłącznie trzy wskazania onkologiczne, bez uwzględnienia innych populacji potencjalnie leczonych HDMTX. Szereg kluczowych parametrów (długość pobytu na ICU, dane dotyczące śmiertelności szpitalnej, dane dotyczące śmiertelności związanej z dializą) oszacowano na podstawie publikacji Demiralp 2019, której wyniki mogą nie być adekwatne dla wnioskowanej (polskiej) populacji, a mają istotny wpływ na wyniki analiz. Kierunek oraz wielkość niepewności związanej z powyższym są niemożliwe do oszacowania ze względu na brak alternatywnych źródeł. Badania wykorzystane w modelowaniu (*Sakura 2018*, *Marina 2016*, *Bromberg 2019*) nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Odnosiły się do jednostek chorobowych będących częścią problemu zdrowotnego, jednak dotyczyły terapii technologiami innymi niż wnioskowana i opcjonalne.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

Oszacowania liczebności populacji oparto na

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz KW w dziedzinie farmakologii klinicznej nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego. Prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazała, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego powinny uwzględniać stężenie MTX w osoczu wskazujące na opóźnioną eliminację MTX lub pacjentów zagrożonych toksycznym działaniem MTX. KW zaznaczyła, że wskazane badania diagnostyczne stanowią element rutynowych, standardowych protokołów podania HDMTX i nie muszą być dodatkowo realizowane w procesie kwalifikacji do programu lekowego. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przygotował analizę wykonalności programu lekowego (szczegóły poniżej) i zaproponowane przez wnioskodawcę zmodyfikowane zapisy programu lekowego odpowiadają na zgłoszoną uwagę w zakresie badań przy kwalifikacji.

Uwagi analityków Agencji

Należy zauważyć, iż obecne zapisy programu lekowego nie definiują jednoznacznie jednostki chorobowej dla której dedykowany jest program lekowy, a jedynie stan kliniczny, w którym występuje konieczność podania leku. Kryteria kwalifikacji odnoszą się tylko do pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX, nie odnoszą się do pacjentów zagrożonych toksycznością MTX z powodu pogorszenia czynności nerek. W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące populację pacjentów otrzymujących leczenie Voraxaze w ramach programu lekowego.

W zapisach programu lekowego powiązано eliminację MTX z leczeniem leukoworyną, tymczasem leukoworyna nie usuwa MTX z osocza. Co więcej, zapis w obecnej formie: „pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu);” wskazuje, że obligatoryjnym elementem leczenia jest wyłącznie leukoworyna, tymczasem standardowe postępowanie nie ogranicza się do leukoworyny, ale obejmuje także intensywną płynoterapię oraz alkalizację. W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące i porządkujące informacje na temat standardowej terapii.

Należy zauważyć, że do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie HPLC. Analitycy Agencji wskazują na możliwość rozważenia uzupełnienia dokumentu o informację dotyczącą postępowania w sytuacji braku dostępu do HPLC, celem zapewnienia jednolitego podejścia do dalszego leczenia (w tym dostosowania dawki leukoworyny) oraz do monitorowania bezpieczeństwa leczenia.

Analiza wykonalności programu lekowego (AW).

Wnioskodawca przedstawił m.in. proponowane modyfikacje zapisów programu lekowego, które w jego opinii zapewniają wdrażalność organizacyjną i możliwość skutecznego rozpoczęcia leczenia w oknie czasowym 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX. Zaproponowane zmiany doprecyzowują, że kwalifikacja do programu realizowana jest w oparciu o wyniki badań diagnostycznych realizowanych w ramach stosowanego protokołu klinicznego leczenia wysokodawkowym MTX. W zakresie kryteriów wyłączenia z programu lekowego, wnioskodawca zaproponował zmiany dostosowujące kryteria wyłączenia do jednorazowego, interwencyjnego charakteru terapii poprzez eliminację zapisów właściwych dla terapii przewlekłych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano jedną rekomendację pozytywną (HAS 2022), jedną rekomendację G-BA mówiącą o braku możliwości ilościowego oszacowania efektu dodatkowej korzyści klinicznej GLU (G-BA 2022), informację o braku oceny HTA w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) w związku z planowaną aktualizacją polityki leczenia GLU przez NHS England oraz komunikat NHS England wskazujący, że GLU będzie finansowana w publicznym systemie ochrony zdrowia (NHS England 2024).

W pozytywnej rekomendacji zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, szybką i klinicznie istotną redukcję toksycznych stężeń MTX oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, mimo ograniczeń dowodów naukowych (HAS 2022). G-BA potwierdził istnienie dodatkowej korzyści klinicznej, ale ze względu na brak danych porównawczych oraz wysoką niepewność dowodów naukowych uznał, że nie można ilościowo określić jej wielkości (G-BA 2022).

Uwagi dodatkowe

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa glukarpidazy we wskazaniu do ograniczenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania na podstawie rejestru pacjentów przyjmujących glukarpidazę, które zostaną przeprowadzone na pacjentach z zaburzonym klirensiem metotreksatu zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Podmiot odpowiedzialny musi składać coroczne aktualizacje w czasie corocznej ponownej oceny. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Voraxaze, glucarpidasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 jednostek, 1 szt., GTIN: 05060311320223
Kod ATC	V03AF09 – Środek o działaniu detoksykującym stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym
Droga podania	Dożylna
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 50 jednostek na kilogram (kg) podawana w dawce pojedynczej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut. Po ustaleniu rozpoznania opóźnionej eliminacji metotreksatu (MTX) lub ryzyka toksyczności MTX, glukarpidazę należy podać bezzwłocznie; u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX optymalny czas podania leku to 48–60 godzin od rozpoczęcia wlewu dużej dawki MTX. Kwas folinowy, znany również jako leukoworyna, jest kompetycyjnym substratem glukarpidazy, który może konkurować o miejsca wiązania MTX. Dlatego zaleca się, aby nie podawać kwasu folinowego w ciągu dwóch godzin przed podaniem lub po podaniu glukarpidazy, aby zminimalizować wszelkie ewentualne interakcje. Wewnątrzkomórkowy MTX będzie nadal hamował redukcję folianu do jego aktywnej postaci po podaniu glukarpidazy, dlatego kwas folinowy będzie nadal potrzebny nie wcześniej niż dwie godziny po podaniu glukarpidazy w celu uzupełnienia wewnątrzkomórkowego źródła biologicznie aktywnego folianu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Glukarpidaza jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonego grupami karboksylowymi z kwasu foliowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glukarpidaza przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu. Ponieważ zarówno DAMPA, jak i glutaminian są metabolizowane przez wątrobę, glukarpidaza zapewnia alternatywną drogę eliminacji MTX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia dużą dawką MTX. Ze względu na duży rozmiar cząsteczki glukarpidaza nie przechodzi przez błonę komórkową i dlatego nie przeciwdziała wewnątrzkomórkowemu działaniu przeciwnowotworowemu MTX w dużych dawkach.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W programie finansuje się leczenie pacjentów otrzymujących chemioterapię dużymi dawkami metotreksatu, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu spowodowanej znacznym pogorszeniem czynności nerek i pomimo środków ratunkowych istnieje ryzyko zagrażających życiu działań toksycznych wywołanych metotreksatem. W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: - glukarpidazą zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kryteria kwalifikacji: 1) wiek 28 dni i powyżej; 2) opóźniona eliminacja metotreksatu, tj. stężenie metotreksatu w osoczu przekraczające 2 odchylenia standardowe (SD) od średniej przewidywanej krzywej wydalania MTX, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu); 3) zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również pacjenta; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2022 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2025 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/21/1586/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Voraxaze jest wskazany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.
Status leku sierociego	Tak, od 3 lutego 2003 r.

Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. <i>Periodic safety update reports</i>). Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>). Produkt leczniczy Voraxaze jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego⁴.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Voraxaze (ostatnia aktualizacja: 05.12.2025 r.), Program lekowy B.X. „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOiHD), <https://ptohd.pl>;
- European Society of Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>;
- European Society for Paediatric Oncology (SIOPE), <https://siope.eu>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Guideline Central (<https://www.guidelinecentral.com/guidelines/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.04.2026 r.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2012 r. ze względu na rejestrację wskazania (EMA 11.01.2022 r.; FDA 17.01.2012 r.).

Odnaleziono dziewięć zagranicznych wytycznych odnoszących się do postępowania w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu (MTX), w tym sześć amerykańskich NCCN dla różnych wskazań onkologicznych oraz populacji pacjentów (NCCN: B-cell lymphomas, Pediatric ALL, Bone Cancer, ALL AYA/Adult, Pediatric AMBCL, CNSC) oraz trzy konsensusy ekspertów (Peccatori 2025, European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018).

Leczenie ratunkowe, które obejmuje intensywne nawodnienie, alkalizację moczu, odpowiednio dostosowaną dawkę leukoworyny jest leczeniem pierwszego wyboru dla pacjentów z DME (Peccatori 2025, European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018).

Wszystkie wytyczne zalecają podanie glukarpidazy w przypadku opóźnionej eliminacji MTX spowodowanej pogorszeniem funkcji nerek po podaniu wysokich dawek MTX. Pogorszenie funkcji nerek najczęściej definiowane jest jako wzrost stężenia kreatyniny o $>1,5$ razy względem wartości wyjściowej lub jako istotnie podwyższone stężenie MTX w osoczu, w tym przekraczające o dwa odchylenia powyżej standardowego, średniego, oczekiwanego stężenia MTX, bądź przekroczenie określonych progów stężenia MTX w wyznaczonych punktach czasowych (24, 36, 42 lub 48 godzin od rozpoczęcia infuzji). Zalecany optymalny czas podania glukarpidazy wynosi od 48 do 60 h od rozpoczęcia infuzji HDMTX z zachowaniem odstępu 2 h pomiędzy glukarpidazą a leukoworyną (przed i po infuzji) oraz kontynuacją leczenia wspomagającego po podaniu GLU (NCCN B-cell 2026, NCCN Pediatric ALL 2026, NCCN ALL AYA/Adult 2025, NCCN Pediatric AMBCL 2025, Peccatori 2025, European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018). Zastosowanie glukarpidazy umożliwia terminową kontynuację leczenia przeciwnowotworowego (Peccatori 2025).

⁴ Zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa glukarpidazy we wskazaniu do ograniczenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania na podstawie rejestru pacjentów przyjmujących glukarpidazę, które zostaną przeprowadzone na pacjentach z zaburzonym klirensiem metotreksatu zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Należy składać coroczne aktualizacje w czasie corocznej ponownej oceny.

Dializa z użyciem dializatora wysokoprzepływowego może być rozważona indywidualnie u wybranych pacjentów (np. z ciężką niewydolnością nerek i bezmoczem), po konsultacji z nefrologiem (European Consensus 2024). Inne metody, tj. hemodializa przerywana lub ciągła, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja czy doustne środki wiążące, są wymieniane w wytycznych, jednak podkreśla się brak wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność (European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN v1.2026 B-Cell Lymphomas USA <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku chłoniaków z komórek B <u>Postępowanie w przypadku toksyczności metotreksatu (MTX)</u> - Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki MTX wystąpi opóźniona eliminacja leku z powodu niewydolności nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy, gdy: - stężenie MTX w osoczu jest o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia w osoczu, określonego przez MTXPK.org; - lub - stężenie MTX w osoczu wynosi >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach lub >5 µM po 48 godzinach. - Optymalny czas podania glukarpidazy wynosi od 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX. - Należy kontynuować podawanie leukoworyny przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy i podawać co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po dawce glukarpidazy (kategoria 2A). <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> - Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> - Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN v1.2026 Pediatric ALL USA <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Wytyczne dotyczące postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL, ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>) u dzieci <u>Postępowanie w przypadku toksyczności MTX</u> - Należy zachować ostrożność przy stosowaniu z MTX leków konkurujących o wydzielanie w kanalikach nerkowych (np. penicyliny, inhibitory pompy protonowej) oraz leków nefrotoksycznych (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, amfoterycyna), ze względu na ich możliwy wpływ na klirens metotreksatu. - Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki MTX wystąpi opóźniona eliminacja leku z powodu niewydolności nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy gdy: - stężenia MTX w osoczu jest o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia określonego przez MTXPK.org, - lub - stężenie MTX w osoczu wynosi >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach lub >5 µM po 48 godzinach. - Optymalny czas podania glukarpidazy wynosi od 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX. - Dawkowanie leukoworyny powinno być uwarunkowane stężeniem MTX w osoczu przed podaniem glukarpidazy a leczenie kontynuowane przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy. W związku z tym, że leukoworyna jest substratem dla glukarpidazy, nie należy jej podawać w ciągu 2 godzin przed ani 2 godzin po glukarpidazie. - Oznaczenia stężenia MTX w osoczu po podaniu glukarpidazy wykonywane standardowymi metodami immunoenzymatycznymi nie rozróżnia MTX od jego metabolitów, co może prowadzić do zawyżenia rzeczywistego stężenia MTX. - Dawki leukoworyny >25 mg powinny być podawane dożylnie, ponieważ po jej podaniu doustnym następuje wysycalność wchłaniania. - Neurotoksyczność MTX - Może wystąpić po wysokich dawkach MTX lub po podaniu dokanałowym (IT, ang. <i>intrathecal</i>), częściej u pacjentów powyżej 10 r.ż. - Objawy mogą obejmować napady padaczkowe i/lub objawy przypominające udar, zwykle w ciągu 21 dni po podaniu MTX (dożylnie lub IT). - MRI może pomóc w odróżnieniu neurotoksyczności MTX od zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. - Większość pacjentów wraca do pełnego zdrowia bez konieczności interwencji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o Pacjenci, u których wystąpiły napady padaczkowe, mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwpadaczkowych przez pozostały okres leczenia. Preferowane są leki nieindukujące enzymów wątrobowych, tj. lewetyracetam i lakozamid, aby uniknąć potencjalnych interakcji z chemioterapią. - o Ostateczny wybór leku przeciwpadaczkowego powinien uwzględniać wszystkie czynniki dotyczące pacjenta oraz konsultację z neurologiem dziecięcym, jeśli jest dostępny. - o Możliwe interwencje obejmują aminofilinę oraz dekstrometorfan, jednak dowody potwierdzające ich skuteczność są ograniczone. - o Ryzyko nawrotu przy kontynuacji leczenia MTX jest niskie, jednak lekarze mogą rozważyć stopniowe ponowne wprowadzanie MTX, aby uniknąć kolejnej neurotoksyczności oraz zastosowanie alternatywnej terapii dokałowej, np. cytarabiny, w leczeniu ośrodkowego układu nerwowego po epizodzie ostrej neurotoksyczności MTX. • Leukoworyna może być podana po chemioterapii dokałowej zawierającej MTX u pacjentów z zespołem Downa lub u tych, u których wcześniej wystąpiła nadmierna toksyczność po dokałowym MTX. Sugerowane dawkowanie (jeśli stosowane): podawać leukoworynę 24 i 30 godzin po punkcji lędźwiowej w dawce 5 mg/m² na dawkę doustnie lub dożylnie, dwa razy na dobę przez 2 dawki (kategoria 2A). <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> • Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> • Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> • Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN v2.2026 Bone Cancer USA <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach kości <u>Schemat leczenia kostniakomiesaka – informacje dodatkowe (kategoria 2A)</u> • W przypadku gdy u pacjenta otrzymującego wysokie dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja leku spowodowana niewydolnością nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> • Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> • Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> • Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN v2.2025 ALL (AYA and Adult) USA <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Wytyczne dotyczące postępowania w ALL u młodzieży, młodych dorosłych i dorosłych Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) <u>Metotreksat i glukarpidaza</u> • Trimetoprim/sulfametoksazol może być czasowo odstawiony podczas podawania wysokich dawek metotreksatu, a następnie ponownie włączony po uzyskaniu klirensu metotreksatu zgodnie z protokołem lub wytycznymi danej placówki. • Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja leku spowodowana niewydolnością nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy, gdy: - o stężenie metotreksatu w osoczu jest o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia określonego przez MTXPK.org lub - o stężenie metotreksatu w osoczu wynosi >30 μM po 36 godzinach, >10 μM po 42 godzinach, >5 μM po 48 godzinach. • Optymalny czas podania glukarpidazy wynosi od 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. • Leczenie leukoworyną powinno być kontynuowane co najmniej przez 2 dni po podaniu glukarpidazy i podawane co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu glukarpidazy (kategoria 2A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> - Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥ 1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN v2.2025 Pediatric AMBCL USA <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji	Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku chłoniaków agresywnych z dużych komórek B u dzieci <u>Opieka wspomagająca związana z leczeniem systemowym</u> Toksyczność metotreksatu - Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja leku z powodu niewydolności nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy, gdy: - stężenie metotreksatu w osoczu przekracza o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia określonego przez MTXPK.org - lub - stężenie metotreksatu w osoczu wynosi 30 μM po 36 godzinach, 10 μM po 42 godzinach, 5 μM po 48 godzinach. - Optymalny czas podania glukarpidazy wynosi od 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. Leukoworynę należy podać co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu glukarpidazy. Przez pierwsze 48 godzin po podaniu glukarpidazy stosuje się tę samą dawkę leukoworyny, co przed podaniem b. Po 48 godzinach dawkę leukoworyny należy dostosować do aktualnego stężenia metotreksatu. - Neurotoksyczność metotreksatu może wystąpić po wysokich dawkach MTX lub podaniu dokanałowym. MRI może pomóc w odróżnieniu neurotoksyczności MTX od zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. Większość pacjentów wraca do pełnego zdrowia bez konieczności interwencji. Potencjalne interwencje obejmują aminofilinę i dekstrometorfan jednak dowody naukowe potwierdzające ich skuteczność są ograniczone. Ryzyko nawrotu przy kontynuacji leczenia MTX jest niskie (kategoria 2A). <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> - Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥ 1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN v3.2025 CNSC USA <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji	Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (CNSC, ang. Central Nervous System Cancers) <u>Leczenie systemowe w przypadku pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego, przerzutów do mózgu, przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.</u> Odniesienie w przypadku podawania wysokich dawek metotreksatu: - Należy rozważyć zastosowanie glukarpidazy (karboksypeptydazy G2) w przypadku wydłużonej eliminacji metotreksatu spowodowanego jego nefrotoksycznością. <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</i> <i>Kategoria 1</i> - Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥ 1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2A</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 2B</i> - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. <i>Kategoria 3</i> Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Italian expert consensus Peccatori 2025 Włochy <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: sponsorowane przez firmę SERB Pharmaceuticals</i>	Zalecenia dotyczące bezpiecznego podawania wysokich dawek metotreksatu u dzieci chorych na nowotwory oraz stosowania glukarpidazy w celu zarządzania opóźnioną eliminacją metotreksatu i/lub ostrą niewydolnością nerek wywołaną wysokimi dawkami metotreksatu Panel składał się z 20 ekspertów w dziedzinie hematologii. <u>Monitorowanie stężenia MTX w osoczu</u> - Systematyczne monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu po rozpoczęciu terapii wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX) jest niezbędne do wczesnego wykrycia opóźnionej eliminacji metotreksatu (DME), co pozwala na szybkie interwencje w celu zmniejszenia toksyczności wywołanej HDMTX (konsensus: 100%). - Immunoenzymatyczne oznaczanie stężenia MTX jest najczęściej stosowaną i najłatwiej dostępną metodą określania stężenia metotreksatu w osoczu. Jednak po podaniu glukarpidazy immunoenzymatyczne testy wykrywają zarówno MTX, jak i jego metabolit DAMPA, co prowadzi do zawyżenia rzeczywistego stężenia MTX w osoczu. Zamiast tego można stosować HPLC, szczególnie w pierwszych 48 godzinach po podaniu glukarpidazy, ponieważ umożliwia odróżnienie MTX od DAMPA. Należy zaznaczyć, że HPLC nie mierzy zawartości MTX wewnątrzkomórkowo, co w dłuższym okresie może prowadzić do zastosowania niewystarczającej dawki kwasu folinowego do wznowienia cyklu kwasu foliowego w komórkach. Z tego powodu, przy obliczaniu dawki ratunkowej kwasu folinowego odpowiednie wydaje się wykorzystanie stężenia MTX w osoczu oznaczonego metodą immunoenzymatyczną (konsensus: 80%). - W przypadku długich infuzji HDMTX (np. 5 g/m² przez 24 h) stężenia MTX w osoczu powinny być systematycznie monitorowane w 24., 42. i 48. godzinie od rozpoczęcia infuzji. Jeśli stężenie MTX w osoczu przekracza 0,5 µmol/L w 42. godzinie, monitorowanie należy kontynuować co 6-12 h, aż stężenie MTX spadnie poniżej 0,25 µmol/L (konsensus: 90%). - W przypadku krótkich infuzji HDMTX (np. 8-12 g/m² przez 4 h) stężenia MTX w osoczu powinny być systematycznie monitorowane w 24. godzinie (wartość prawidłowa ≤10 µmol/L) i w 48. godzinie (wartość prawidłowa ≤1 µmol/L) od rozpoczęcia infuzji (konsensus: 80%). - Dodatkowe monitorowanie stężenia MTX w 36. godzinie od rozpoczęcia infuzji HDMTX jest zalecane, jeśli stężenie MTX w 24. godzinie przekracza 120 µmol/L dla długich infuzji lub 50 µmol/L dla krótkich infuzji (konsensus: 90%). - Narzędzie MTXPK.org jest przydatne dla lekarzy, ponieważ uwzględnia główne zmienne potrzebne do przewidywania krzywej eliminacji MTX (konsensus: 90%). <u>Leczenie DME i toksyczności wywołanej HDMTX</u> - Alkalizacja moczu i podawanie kwasu folinowego są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w zapobieganiu ostremu uszkodzeniu nerek związanym z HDMTX (konsensus: 100%). - Zaangażowanie nefrologa na początku wystąpienia toksyczności wywołanej HDMTX (faza przed AKI) jest korzystne dla optymalizacji leczenia wspomagającego i terapeutycznego (konsensus: 80%). - Toksyczność HDMTX może wystąpić nawet przy braku możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka (konsensus: 100%). - Masa ciała i klirens kreatyniny są istotnymi współzmiennymi wpływającymi na dystrybucję MTX (konsensus: 90%). - Podanie glukarpidazy jest zalecane u pacjentów z istotną DME lub DME z objawami ostrej niewydolności nerek, definiowanej jako 50 % wzrost stężenia kreatyniny względem wartości wyjściowej w ciągu 24-48 h po podaniu HDMTX. Szczegółowe progi dla DME to: >120 µM w 24 h, >30 µM w 36 h, >10 µM w 42 h i >5 µM w 48 h (konsensus: 95%). - W przypadku wskazań do podania glukarpidazy kluczowe jest jej wczesne podanie, najlepiej w ciągu 48-60 h od rozpoczęcia podawania HDMTX. Aby zapewnić skuteczną interwencję terapeutyczną, niezwykle istotne jest zapewnienie dostępności leku (konsensus: 100 %). - Brak jednoznacznych dowodów naukowych na zasadność podawania ograniczonej dawki glukarpidazy (brak konsensusu: 65%). - DME jest czynnikiem ryzyka nieprawidłowego kontynuowania leczenia, możliwych opóźnień w kolejnych cyklach, podostrego i przewlekłego uszkodzenia nerek, toksyczności ogólnoustrojowej, a w niektórych przypadkach również zgonu związanego z leczeniem (konsensus: 95%), - Zasadniczo DME wskazuje na uszkodzenie nerek, chyba że jest wynikiem zmniejszonej liczby nefronów, wcześniejszego uszkodzenia nerek lub choroby podstawowej (konsensus: 85 %). - DME występuje, jeśli stężenie MTX w osoczu przekracza dwie odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia MTX w osoczu. Mogą jednak występować wyjątki u pacjentów z obniżoną eliminacją spowodowaną interakcjami lekowymi (np. inhibitory transportera nerkowego), u których DME może rozwinąć się bez początkowej niewydolności nerek, choć uszkodzenie nerek może pojawić się w późniejszym czasie (konsensus: 90%). - Pacjenci, u których rozwija się DME bez współistniejącego AKI, nie mają optymalnej czynności nerek (brak konsensusu: 50%). - Opóźniona eliminacja u pacjenta z ALL otrzymującego HDMTX definiowana jest jako stężenie MTX w osoczu: >30 µM po 36 h, 10 µM po 42 h lub 5 µM pod 48 h, lub dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia MTX w osoczu (wg MTXPK.org), wraz z 1,5-krotnym wzrostem stężenia kreatyniny w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej (konsensus: 75%). - Brakuje dostępnych badań obrazowych/instrumentalnych pozwalających na ocenę ograniczonego upośledzenia czynności nerek (tj. <30 % uszkodzenia) (konsensus: 75 %). - Zastosowanie glukarpidazy ułatwia kontynuację kolejnych cykli HDMTX (konsensus: 95%).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Consensus 2024 Europa <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Protherics Medicines Development Ltd	- W przypadku odzyskania czynności nerek po DME z AKI, ponowne podanie HDMTX powinno być poprzedzone dokładną oceną nefrologiczną (konsensus: 85%). <i>Konsensus zdefiniowano jako ≥66,6% zgodności ze strony ekspertów.</i> Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu: leczenie standardowe, terapia ratunkowa leukoworyną oraz zastosowanie glukarpidazy <u>Zastosowanie glukarpidazy</u> - Decyzja o podaniu glukarpidazy powinna być oparta na oznaczeniu stężenia MTX w osoczu oraz uwzględniać takie czynniki jak czynność nerek, objawy kliniczne oraz potwierdzone lub potencjalne ryzyko toksyczności metotreksatu. Glukarpidazę można rozważyć, szczególnie w przypadku upośledzonej czynności nerek, gdy stężenie MTX w osoczu przekracza o dwa odchylenia powyżej standardowego średniego oczekiwanego stężenia MTX w osoczu (np. według MTXPK.org) lub gdy stężenie po 24 h >50 µmol/L, po 36 h >30 µmol/L, po 42 h >10 µmol/L, po 48 h >5 µmol/L. - U pacjentów z DME lub wysokim ryzykiem toksyczności MTX zalecana dawka glukarpidazy wynosi 50 jednostek/kg, podawana dożylnie przez co najmniej 5 minut. - Decyzję o zastosowaniu glukarpidazy należy podjąć możliwie jak najwcześniej, najlepiej w ciągu 48-60 h od rozpoczęcia infuzji MTX. Glukarpidazę należy zamówić natychmiast po podjęciu decyzji o jej użyciu. Jeśli lek nie jest dostępny na miejscu, należy zapewnić możliwość jego dostarczenia w ciągu 24 h, a optymalnie w czasie krótszym niż 12 h. - Po podaniu glukarpidazy należy kontynuować monitorowanie stężenia MTX, najlepiej metodą HPLC, do momentu, gdy stężenie MTX w osoczu stanie się niewykrywalne. Możliwy jest wtórny wzrost stężenia MTX po około 48 h od podania glukarpidazy, jednak poziomy te są zwykle znacznie niższe niż przed leczeniem i zazwyczaj nie mają znaczenie klinicznego. - Leukoworynę należy odstawić co najmniej 2 h przed podaniem glukarpidazy i wznowić co najmniej 2 h po jej podaniu. Następnie należy kontynuować leczenie leukoworyną aż stężenie MTX w osoczu stanie się niewykrywalne. <u>Inne strategie leczenia opóźnionej eliminacji metotreksatu</u> - Intensywne nawodnienie oraz zwiększenie dawki leukoworyny może być stosowane jako alternatywa dla glukarpidazy w leczeniu DME. - Jeśli jest dostępna, dializa z użyciem dializatora wysokoprzepływowego może być rozważona indywidualnie u wybranych pacjentów (np. z ciężką niewydolnością nerek i bezmoczem), po konsultacji z nefrologiem. - Brakuje wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania węgla aktywowanego lub substancji wiążących (np. cholestyraminy) w leczeniu toksyczności związanej z DME. <i>Nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
Consensus Guideline 2018 międzynarodowe <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> wsparcie finansowe zostało zapewnione w formie grantu edukacyjnego od firmy BTG International (producenta glukarpidazy). Przedstawiciele sponsora nie byli obecni podczas żadnych dyskusji dotyczących algorytmu ani opracowywania manuskryptu.	Wytczne dotyczące stosowania glukarpidazy u pacjentów, u których wystąpiła nefrotoksyczność wywołana dużymi dawkami metotreksatu oraz opóźnione wydalanie metotreksatu <u>Przed rozpoczęciem terapii glukarpidazą</u> Na początku podawania HDMTX, przed podaniem glukarpidazy stosuje się podstawowe metody oczyszczania organizmu, jak alkalizacja moczu oraz nawadnianie organizmu. Alkalizacja moczu jest kluczowa dla zwiększenia rozpuszczalności MTX w moczu. Rozpuszczalność MTX wzrasta 10-krotnie przy zwiększeniu pH z 6 do 7. Nawodnienie ma na celu maksymalizację rozpuszczalności MTX w moczu, ale nie zwiększa jego klirensu, który zależy głównie od filtracji kłębuszkowej przy wysokich stężeniach MTX w osoczu. Przepływ moczu przed, w trakcie i po infuzji HDMTX powinien być utrzymywany na poziomie co najmniej 2500 ml/m² na dzień 1. Jeśli przepływ moczu spadnie poniżej 2000 ml/m² na dzień, istnieje wyższe ryzyko opóźnionego klirensu MTX. <u>Terapia leukoworyną</u> Czas pomiarów MTX oraz dawka i rozpoczęcie leczenia leukoworyną różnią się w zależności od różnych schematów leczenia. Podawanie leukoworyny zwykle rozpoczyna się 24-42 godziny po rozpoczęciu infuzji HDMTX. Czas rozpoczęcia podawania nie może przekroczyć 42-48 godzin, nawet jeśli infuzja HDMTX nie zakończy się w planowanym czasie. Opóźnienie rozpoczęcia podawania leukoworyny poza 48 godzin po rozpoczęciu infuzji HDMTX znacznie zwiększa ryzyko ciężkiej toksyczności MTX. Standardowe dawki leukoworyny mogą być podawane doustnie, ale wyższe dawki stosowane, gdy stężenie MTX jest podwyższone, muszą być podawane dożylnie, ponieważ wchłanianie leukoworyny i innych folianów z przewodu pokarmowego jest zależne od nośnika i nasycalne przy dawkach powyżej 40 mg. <u>Terapia glukarpidazą</u> 1-8 g/m² MTX podawane w infuzji przez 24-42 godziny: Dla infuzji trwającej 24 godziny, stężenie MTX w osoczu >120 mM (54,5 mg/mL) na końcu infuzji lub wzrost kreatyniny o 50% powyżej wartości wyjściowej wymaga dodatkowego monitorowania po 36 godzinach. Jeśli stężenie MTX po 36 godzinach wynosi powyżej 30 mM (13,6 mg/mL), po 42 godzinach wynosi powyżej 10 mM (4,54 mg/mL), lub po 48 godzinach wynosi powyżej 5 mM (2,27 mg/mL) i poziom kreatyniny w surowicy jest podwyższony w stosunku do wartości wyjściowej (co wskazuje na AKI wywołane przez HDMTX), może być wskazane podanie glukarpidazy. Po infuzji HDMTX trwającej 36-42 godziny, podanie glukarpidazy może być wskazane, gdy stężenie MTX po 48 godzinach wynosi powyżej 5 mM. 8-12 g/m² MTX podawane w infuzji przez 6 godzin:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Stężenie MTX w osoczu >1500 mM (681 mg/mL) na końcu infuzji wymaga dodatkowego monitorowania po 24 godzinach. Jeśli stężenie po 24 godzinach wynosi powyżej 50 mM (22,7 mg/mL), po 36 godzinach wynosi powyżej 30 mM (13,6 mg/mL), po 42 godzinach wynosi powyżej 10 mM (4,54 mg/mL), lub po 48 godzinach wynosi powyżej 5 mM (2,27 mg/mL) i poziom kreatyniny w surowicy jest podwyższony w stosunku do wartości wyjściowej (co wskazuje na AKI wywołane przez HDMTX), może być wskazane podanie glukarpidazy. <u>Zalecenia dotyczące podawania glukarpidazy</u> Leukoworyna powinna być dawkowana zgodnie ze standardowymi wytycznymi do momentu podania glukarpidazy. Niektóre schematy leczenia używają następującego równania do obliczenia dawki leukoworyny (w mg) - jeśli stężenie MTX w osoczu wynosi >5 mM: stężenie MTX w osoczu (mM) × masa ciała (kg). Jeśli glukarpidaza jest podawana w ciągu 2 godzin od ostatniej dawki leukoworyny, rozkłada ona zarówno leukoworynę, jak i MTX. Leukoworyna nie powinna być podawana wcześniej niż 2 godziny po dawce glukarpidazy, ponieważ może zakłócać metabolizm MTX przez glukarpidazę. <u>Wytyczne dotyczące stosowania leukoworyny po terapii glukarpidazą</u> Ze względu na dużą ilość wapnia, czas infuzji leukoworyny w dawkach >200–500 mg (lub powierzchnia ciała pacjenta (BSA) × 50) powinien wynosić 1–2 godziny. Aby uniknąć nadmiernych stężeń wapnia, leukoworyna może być zastąpiona lewofolinianem wapnia lub lewofolinianem disodowym, które zawierają aktywną formę L leukoworyny, co pozwala na zmniejszenie dawki leukoworyny o 50% w porównaniu z formą racemiczną. Lewofolinian disodowy może być podawany w postaci dawki bolusowej, co daje szybszy efekt kliniczny. Leczenie leukoworyną powinno być kontynuowane, aż stężenie MTX w osoczu będzie poniżej progu określonego przez protokół leczenia (np. poniżej 0,1–0,2 mM). Minimalna pojedyncza dawka leukoworyny wynosi 15 mg/m² na dawkę. Minimalna pojedyncza dawka lewofolinianu wapnia lub disodowego wynosi 7,5 mg/m² na dawkę. Podawanie leukoworyny powinno być wznowione 2 godziny po podaniu glukarpidazy w dawce opartej na poziomie MTX przed terapią glukarpidazą. Ponieważ większość instytucji nie używa testu HPLC do specyficznego oznaczania poziomów MTX po podaniu glukarpidazy, ratowanie leukoworyną będzie oparte na stężeniu MTX w osoczu mierzonym metodą immunoenzymatyczną, która mierzy MTX i jego metabolity. Leukoworyna powinna być podawana przez co najmniej 48 godzin po podaniu glukarpidazy z powodu ponownego wchodzenia MTX do krwiobiegu z tkanek. <u>Alternatywy dla terapii glukarpidazą</u> Istnieje niewiele danych bezpośrednio porównujących skuteczność glukarpidazy z innymi metodami obniżania stężeń MTX w osoczu, w tym przerywaną i ciągłą hemodializą, dializą otrzewnową, hemoperfuzją z węglem aktywnym oraz zwiększaniem eliminacji poprzez krążenie wątrobowo-jelitowe za pomocą doustnych środków wiążących, takich jak cholestyramina. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
Dodatkowe opracowania włączone przez wnioskodawcę*	
TVCA 2023 Anglia <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne dotyczące stosowania glukarpidazy w leczeniu zaburzeń czynności nerek wywołanych metotreksatem u dorosłych* <u>Rutynowe zapobieganie zaburzeniom czynności nerek wywołanym metotreksatem</u> - Należy stosować odpowiedni protokół leczenia TVCA / NSSG dotyczący postępowania w celu zapobiegania toksyczności. - protokoły systemowego leczenia przeciwnowotworowego z podaniem wysokich dawek metotreksatu powinny obejmować odpowiednie nawodnienie oraz alkalizację moczu przed i w trakcie leczenia. Muszą także zawierać zalecenia dotyczące monitorowania diurezy, morfologii, pH moczu oraz stężenia metotreksatu (wraz z progami interwencji i ścisłym bilansem płynów). - uwzględnia się również wczesne rozpoczęcie wlewu MTX oraz pilność pobierania i interpretacji badań. - dodatkowo protokoły powinny określać rozpoczęcie terapii ratunkowej folinianem wapnia po 24–36 godzinach od wlewu oraz dalsze dostosowanie dawek zależnie od toksyczności i poziomu MTX. - Interakcje lekowe często przyczyniają się do rozwoju toksyczności, dlatego należy ich unikać, jeśli to możliwe. Nie należy stosować leków nefrotoksycznych ani leków zmniejszających wydalanie metotreksatu, tj.: NLPZ, cyprofloksacyna, kotrimoksazol, penicyliny, probenecyd, omeprazol, piperacylina + tazobaktam. Lista ta nie jest wyczerpująca – należy każdorazowo sprawdzić potencjalne interakcje oraz omówić je z prowadzącym lekarzem i farmaceutą. <u>Pilne postępowanie w przypadku niewydolności nerek indukowanej metotreksatem</u> - Nawet umiarkowane pogorszenie czynności nerek może znacząco zmniejszyć klirens metotreksatu. Wczesne objawy toksyczności mogą przebiegać bezobjawowo, ale czasami objawiają się jako łagodne nudności, wymioty, podwyższony poziom kreatyniny i zmniejszona diureza. - Każde pogorszenie czynności nerek przekraczające 1,2-krotność wartości wyjściowej poziomu kreatyniny należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi prowadzącemu, również poza godzinami pracy. Należy sprawdzić prawidłowość podaży płynów, czas podania folinianu wapnia, możliwe interakcje lekowe, diurezę. <u>Zintensyfikowane leczenie ratunkowe zazwyczaj obejmuje:</u> - zwiększenie częstości i/lub dawki folinianu wapnia, - wymuszoną diurezę poprzez kontynuację i/lub zwiększenie podaży płynów dożylnych, - dalszą optymalizację alkalizacji moczu (wydalanie MTX przez nerki jest silnie zależne od pH).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Jeżeli leczenie ratunkowe jest nieskuteczne, należy rozważyć na jak najwcześniejszym etapie zastosowanie glukarpidazy. <u>Wskazania do stosowania glukarpidazy</u> NHS England finansuje stosowanie glukarpidazy u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu (powyżej 1 g/m²), którzy: - wykazują istotne pogorszenie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia metotreksatem (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5 \times$ GGN i rośnie lub występuje oliguria), - mają toksyczne stężenia metotreksatu w osoczu (określone zgodnie z odpowiednimi protokołami w wyznaczonych punktach czasowych), - mają zoptymalizowane wszystkie inne metody wspomagające, - są narażeni na zagrażające życiu działania toksyczne metotreksatu. <u>Dawkowanie glukarpidazy</u> Glukarpidaza (Voraxaze®) w dawce: 50 jednostek/kg masy ciała podawana dożylnie w ciągu 5 minut. Podawanie więcej niż jednej dawki nie jest dozwolone. <u>Interakcje lekowe</u> Glukarpidaza może obniżać stężenie leukoworyny, co może ograniczać skuteczność leczenia ratunkowego folinianem. Może również obniżać stężenia innych analogów kwasu foliowego lub inhibitorów metabolizmu folianów. <u>Podanie glukarpidazy</u> - Nie podawać folinianu wapnia przez 2 godziny przed i 2 godziny po podaniu glukarpidazy (folinian jest substratem dla glukarpidazy — jednocześnie podanie zmniejsza skuteczność leczenia) <u>Dalsze monitorowanie i leczenie wspomagające</u> - Przez pierwsze 48 godzin po podaniu glukarpidazy standardowe testy immunoenzymatyczne są niewiarygodne w oznaczaniu stężenia metotreksatu. Należy ściśle monitorować stężenie kreatyniny, aby ocenić odpowiedź na leczenie. - Leczenie folinianem wapnia należy kontynuować w tej samej dawce, jak przed podaniem glukarpidazy, przez pierwsze 48 godzin, a następnie dostosować dawkowanie do stężenia metotreksatu. - Folinian wapnia, odpowiednie nawodnienie oraz alkalizacja moczu muszą być kontynuowane do momentu, aż stężenie metotreksatu w surowicy wyniesie $<0,1 \mu\text{mol/L}$ przez trzy kolejne dni. *W wytycznych TVCA wskazano, że istnieją odrębne wytyczne dotyczące stosowania wysokich dawek metotreksatu w populacji pediatrycznej w ramach TVCA <i>Children's Network</i>. Przeprowadzony przegląd nie wykazał publicznie dostępnej wersji tego dokumentu. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>

Wykaz skrótów: AKI, ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney insufficiency*); ALL, ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*); AMBCL, agresywne chłoniaki z dużych komórek B (ang. *Aggressive Mature B-Cell Lymphomas*); AYA, młodzież i młodzi dorośli (ang. *adolescent and young adult*); CNSC, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (ang. *Central Nervous System Cancers*); DAMPA, kwas 2,4-diamino-N¹⁰-metylopterowy (ang. *2,4-diamino-N¹⁰-methylptericoic acid*); DME, opóźniona eliminacja metotreksatu (ang. *delayed methotrexate elimination*); HDMTX, wysoka dawka metotreksatu (ang. *high-dose methotrexate*); HPLC, wysokosprawną chromatografię cieczową (ang. *high performance liquid chromatography*); MTX, metotreksat (ang. *methotrexate*); NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; TVCA, *Thames Valley Cancer Alliance*.

* Wnioskodawca włączył opracowanie TVCA 2023 do wytycznych praktyki klinicznej. W opinii analityków Agencji włączone opracowanie nie stanowi wytycznych klinicznych. TVCA działa w ramach struktur NHS England jako regionalna sieć, której głównym zadaniem jest koordynacja organizacji opieki onkologicznej oraz wdrażanie polityk i procedur operacyjnych na określonym obszarze geograficznym Anglii. Celem wydania dokumentu TVCA 2023 było ujednolicenie zasad postępowania w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu w ramach regionalnej sieci NHS England, w tym określenie zasad dostępu, podawania i monitorowania leczenia glukarpidazą.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepszy standard opieki (BSC), tj. leczenie ratunkowe z zastosowaniem leukoworyny, która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu)	TAK	„Technologie obecnie finansowane ze środków publicznych, stosowane w celu zmniejszenia toksyczności i zapobiegania skutkom działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i dzieci, w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym, to kwas lewofolinowy i folinian wapnia. W ramach postępowania we wnioskowanej sytuacji klinicznej stosowane i refundowane jest również leczenie pozaustrojowe, tj. hemodializa, dializa otrzewnowa i hemodiafiltracja. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi glukarpidazę zaleca się stosować, gdy najlepszy standard leczenia nie pozwala na obniżenie poziomu MTX do określonych wartości progowych w odpowiednim czasie. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne uznawane za standard opieki obejmują terapię ratunkową z zastosowaniem leukoworyny, która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym). Jednocześnie zaleca się intensywne nawodnienie oraz alkalizację moczu co może wspomóc eliminację MTX. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i terapię refundowane w Polsce, uznano, że analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna i wpływu na budżet będą uwzględniały porównanie glukarpidazy wraz z BSC w stosunku do obecnie stosowanego standardu opieki, tj. farmakoterapii i metod mechanicznych refundowanych w Polsce.” (APD, str. 37)	Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów i praktyką kliniczną w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidazy, GLU) stosowanego u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych), leczonych wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX, ang. *high-dose methotrexate*), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME, ang. *delayed methotrexate elimination*), pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 DME lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek, pomimo zastosowania 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.	Modyfikacja dawkowania GLU w trakcie badania jest niezgodna z zapisami ChPL oraz programem lekowym. ChPL wskazuje się, że zalecana dawka 50 jednostek na kilogram (kg) podawana jest w dawce pojedynczej. Leczenie GLU w programie lekowym obejmuje jednokrotne podanie leku podczas jednego cyklu MTX.
Komparatory	- 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.	Do AKL włączono dwie publikacje (Widemann 2010, Widemann 1997), w których dodatkowym leczeniem towarzyszącym (oprócz leukoworyny) była tymidyna.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność względem następujących punktów końcowych:</u> - 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 (ang. <i>rebound</i>) 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	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.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(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.		
Typ badań	Badania pierwotne: • Randomizowane badania kontrolowane. • Prospektywne badania kliniczne jednoramienne (BAS, before & after studies). • Badania kohortowe (z i bez grupy kontrolnej). Badania wtórne: • 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.	Badania pierwotne: • 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. Badania wtórne: • Opracowania niemające cech przeglądu systematycznego.	-
Inne kryteria	• Wielkość badania: co najmniej 8 pacjentów włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczonych glukarpidazą. • Język: dowolny, • Data publikacji: dowolna.	-	-

Wykaz skrótów: BAS, (ang. before & after studies), 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*); eGFR, szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GLU, glukarpidaza (ang. *glucarpidase*); ICU, pobyt na oddziale intensywnej terapii, LOS, długość pobytu w szpitalu; MTX, metotreksat.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 14 badań pierwotnych:
 - siedem badań eksperymentalnych jednoramiennych: Buchen 2005, Krause 2002, Ogawa 2024, Schwartz 2007, Svahn 2016, Widemann 1997, Widemann 2010;
 - cztery badania kohortowe z grupą kontrolną: Demiralp 2019, Garcia 2018, Gupta 2025, Medrano 2021;
 - trzy badania kohortowe bez grupy kontrolnej: Christensen 2012, Scott 2015, Vila 2023.
- jedno badanie wtórne będące przeglądem systematycznym bez przeprowadzonej metaanalizy: Cavone 2014.

Dodatkowo włączono:

- analizy zbiorcze post hoc: Janeway 2023, Widemann 2014;
- *EMA Assessment report Voraxaze* 2021.

AKL wnioskodawcy opiera się na prospektywnych badaniach jednoramiennych (BAS, ang. *before & after studies*), które stanowią dowody naukowe skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa, natomiast badania kohortowe stanowiły podstawę i punkt odniesienia dla oceny skuteczności praktycznej.

Analizy post hoc (Janeway 2023, Widemann 2014) stanowią analizę zbiorczą danych z czterech jednoramiennych badań klinicznych dotyczących stosowania GLU w ramach „humanitarnego stosowania” (ang. *compassionate use*), tj. Buchen 2005, Schwartz 2007, Widemann 1997 i Widemann 2010.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Voraxaze, glucarpidase) i wnioskowanego wskazania tj. zmniejszanie toksycznych stężeń MTX w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją MTX lub zagrożonych toksycznością MTX. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.04.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Ogawa 2024 (badanie CPG2-P1) <u>Źródło finansowania:</u> Japońskie Stowarzyszenie Medyczne.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe. Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: do zakończenia leczenia zgodnie z protokołem, co mogło być różne dla każdego pacjenta (zazwyczaj kilka tygodni).	Interwencja: - GLU: 50 jed./kg. Pacjenci, u których stężenie MTX wynosiło $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ 48 godz. po pierwszej dawce, mogli otrzymać drugą dawkę GLU w tej samej dawce co początkowa. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu. Komparator: n.d. N=15	Kryteria włączenia: - 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. - Spełnione są kryteria a lub b: - Brak wcześniejszego użycia GLU i spełnione jedno z poniższych kryteriów i) do vii): - Poziom MTX we krwi $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ co najmniej 22 godz. po rozpoczęciu podawania MTX. - Poziom MTX we krwi $\geq 5 \mu\text{mol/L}$ co najmniej 40 godz. po rozpoczęciu podawania MTX. - Poziom MTX we krwi $\geq 2 \mu\text{mol/L}$ co najmniej 46 godz. po rozpoczęciu podawania MTX. - Stężenie MTX we krwi $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ oraz objawy ostrej niewydolności nerek 40 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. - Stężenie MTX we krwi $\geq 0,4 \mu\text{mol/L}$ oraz objawy ostrej niewydolności nerek 46 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. - Stężenie MTX we krwi $\geq 0,1 \mu\text{mol/L}$ (przy dawce MTX 1–3,5 g/m^2) 70 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. - 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. - Wcześniejsze użycie GLU oraz objawy ostrej niewydolności nerek i stężenie MTX we krwi $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ 22 godz. lub później po rozpoczęciu podawania MTX. Objaw ostrej niewydolności nerek to jedno z poniższych: - Poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górne granice określone limity, co najmniej 12 godz. po rozpoczęciu podawania MTX, lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wartość obliczona lub rzeczywisty pomiar, dla obu) $<70 \text{ mL/min}$. - 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.	Pierwszorzędowy: - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CIR sMTX. Drugorzędowy: - Bezpieczeństwo. - Parametry farmakokinetyczne.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Svahn 2016 Źródło finansowania: GLU została przekazana na potrzeby badania przez BTG International, UK, brak informacji o pozostałych źródłach finansowania.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe. Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 53 dni – różnił się w zależności od stanu pacjenta.	Interwencja: - GLU: 50 jed./kg, z maksymalną dawką 2 tys. jednostek. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, diuretyki. Komparator: n.d. N=47	Kryteria włączenia: - Dzieci w wieku 1-17,9 lat. - Zdiagnozowana ALL PH(-). - Poziom sMTX: >250 $\mu\text{mol/L}$ w 24 h od rozpoczęcia podawania MTX, - albo >30 $\mu\text{mol/L}$ w 36 h od rozpoczęcia podawania MTX, - albo >10 $\mu\text{mol/L}$ w 42 h od rozpoczęcia podawania MTX. - Zmniejszona funkcja nerek zdefiniowana jako co najmniej 50% wzrost stężenia kreatyniny od początku leczenia HDMTX.	- Poprawa funkcji nerek. - Redukcja stężenia MTX w surowicy. - Redukcja stężenia MTX po podaniu GLU (test immunologiczny i HPLC) (%). - Częstość podania dializy. - Śmiertelność związana z DME. - Toksyczność. - Ponowne wprowadzenie schematu leczenia MTX po epizodzie zmniejszonego klirensu.
Widemann 2010 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe. Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 77 dni.	Interwencja: - GLU: i.v. przez 5 min w jednej dawce, dwóch dawkach w odstępie 24 godz. lub trzech dawkach co 4 godz., w dawce 50 jed./kg. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu. Komparator: n.d. N=100 , w tym: - tymidyna(+) n=44 - tymidyna (-) n=56	Kryteria włączenia: Pacjenci w każdym wieku z nefrotoksycznością wywołaną przez MTX i opóźnionym wydalaniem MTX po spełnieniu jeden z dwóch warunków: - stężenie MTX w osoczu wynosiło $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ≥ 42 godz. po rozpoczęciu infuzji HDMTX; - stężenie kreatyniny w surowicy było $\geq 1,5$ razy powyżej GGN 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.	- Redukcja stężenia MTX oraz DAMPA w surowicy krwi. - Toksyczność związana z leczeniem MTX. - Zdarzenia niepożądane (AE) związane z leczeniem GLU. - Poziomy LV i oraz jej aktywnego metabolitu, 5-metyltetrahydrofolianu (5-mTHF). - Obecność przeciwciał przeciwko GLU. - Toksyczność związana z leczeniem tymidyną. - Poprawa funkcji nerek. - Śmiertelność. - Analiza czynników związanych z rozwojem ciężkiej (stopień 4) lub śmiertelnej toksyczności.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Schwartz 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> b.d.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (29 ośrodków w jednym kraju). Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 36 dni (wyjątek: 12 dni u pacjentów, dla których brakowało danych w późniejszych punktach czasowych).	Interwencja: - GLU: 50 jed./kg i.v. przez 5 min. Druga dawka GLU była opcjonalna u pacjentów z sMTX >0,1 mol/L 24h po pierwszym podaniu. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu. Komparator: n.d. N=43	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku ≥18 lat. - Pacjenci otrzymujący MTX w dawce ≥ 1 g/m² powierzchni ciała - Podwyższony poziom MTX w surowicy (sMTX): sMTX ≥ 5 μmol/L po 42 godz. od rozpoczęcia terapii MTX. - Niewydolność nerek: - stężenie kreatyniny ≥ 1,5-krotne GGN i/lub skąpomocz (oliguria) występujące powyżej 42 godz. od rozpoczęcia terapii MTX, - albo sMTX ≥ 1 μmol/L po 42 godzinach lub ≥ 0,4 μmol/L po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii MTX.	- Redukcja poziomu MTX w surowicy krwi. - Poprawa funkcji nerek. - Toksyczność GLU. - Bezpieczeństwo. - Przeżycie. - Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano CIR. - Czas do osiągnięcia CIR stężenia MTX. - Odbicie stężenia MTX
Buchen 2005 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> b.d.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (50 ośrodków z 13 państw). Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 22 dni	Interwencja: - GLU i.v. w dawce 50 jed./kg w ciągu 5 min za pomocą pompy infuzyjnej lub wstrzyknięcia bolusowego. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu. Komparator: n.d. N=65	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 GGN oraz udokumentowany wzrost CreaS w trakcie okresu infuzji.	- Redukcja poziomu MTX w surowicy krwi. - Toksyczność związana z podaniem MTX. - Śmiertelność związana z MTX. - Toksyczność związana z podaniem GLU. - Poprawa funkcji nerek. Dodatkowe: - Odsetek pacjentów z CIR.
Krause 2002 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> b.d.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, dwuośrodkowe. Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 4 dni (48 godz. od rozpoczęcia podawania MTX oraz 48 godz. od podania GLU).	Interwencja: - GLU: 50 jed./kg w czasie 5 min. Pacjenci, u których stężenie MTX w osoczu zmniejszyło się, ale nadal utrzymywało się powyżej 1 μmol/L, mogli otrzymać dodatkową dawkę GLU za zgodą głównego badacza. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV. Komparator: n.d. N=8	Kryteria włączenia: - Wiek: 18–65 lat. - Prawidłowa funkcja nerek i wątroby przed leczeniem: - Prawidłowe parametry hematologiczne: - 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: - Zmniejszona diureza lub - Stężenie kreatyniny > 1,5-krotne GGN, wzrastające w trakcie infuzji.	- Redukcja poziomu MTX w surowicy. - Poprawa funkcji nerek. - Toksyczność MTX.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			Opóźniona eliminacja MTX potwierdzona pomiarami (seria oznaczeń MTX w osoczu przez co najmniej 12 godz. po podaniu MTX).	
Widemann 1997 Źródło finansowania: b.d.	Badanie: prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe. Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: 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.	Interwencja: - GLU: 50 jed./kg m.c. i.v., w ciągu 5 min w jednej dawce, dwóch dawkach w odstępie 24 godz. lub trzech dawkach co 4 godz. - Dodatkowe leczenie towarzyszące: LV, tymidyna, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu. Komparator: n.d. N=20	Kryteria włączenia: - Opóźniona eliminacja MTX – stężenie MTX w osoczu $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ po 42 godz. lub więcej od rozpoczęcia infuzji wysokodawkowego MTX. - Dysfunkcja nerek wywołana MTX: - Poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy lub - Klirens kreatyniny $\leq 60 \text{ mL/min/m}^2$ oraz - Opóźniona eliminacja MTX (stężenie MTX w osoczu > 2 odchylenia standardowe powyżej średniej, co najmniej 12 godz. po podaniu MTX).	- Redukcja stężenia MTX w osoczu po podaniu GLU. - Farmakokinetyka MTX i DAMPA. - Poprawa funkcji nerek. - Toksyczność związana z MTX. - Częstość działań niepożądanych po podaniu GLU i tymidyny. - Śmiertelność związana z zatruciem MTX.
Badania kohortowe / nierandomizowane z grupą kontrolną				
Gupta 2025 Źródło finansowania: BTG International.	Badanie: retrospektywne, nierandomizowane, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe. Hipoteza: superiority*. Okres obserwacji: 14 dni od otrzymania MTX, następnie w 30., 60., 90 dniu zbierano dane dotyczące poziomu kreatyniny, terapii zastępczej nerek (KRT) oraz śmiertelności	Interwencja: - GLU: w dawce 50 jedn./kg, podanie w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia MTX. - leczenie towarzyszące: LV, nawadnianie dożylne, alkalizacja moczu, dializy Komparator: - LV: średnia dawka 200 mg dla pacjentów leczonych GLU i 75 mg dla pacjentów nieleczonych GLU; - Dializy, dożylne nawadnianie i alkalizacja moczu. N=708 GLU n=209 Komparator n=499	Kryteria włączenia: - Dorośli (≥ 18 r.ż.) - Osoby, które otrzymały wysoką dawkę dożylnego MTX ($\geq 1 \text{ g/m}^2$) w infuzji trwającej < 12 godzin lub 24 (± 4) godziny - Osoby, u których rozwinęła się nefrotoksyczność wywołana MTX. - 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.	- Poprawa funkcji nerek przy wypisie ze szpitala. - Czas do poprawy funkcji nerek. - Częstość występowania i nasilenie neutropenii. - Częstość występowania i nasilenie podwyższonego poziomu ALT we krwi. - 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.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				• Czas do zgonu – w ciągu pierwszych 90 dni od rozpoczęcia leczenia MTX. • Zdarzenia niepożądane (AE).
Medrano 2021 Źródło finansowania: b.d.	Badanie: retrospektywne, nierandomizowane, z grupą kontrolną, jednoośrodkowe. Hipoteza: superiority*. Okres obserwacji: 21 dni	Interwencja: • GLU • Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: LV, nawadnianie dożylnie, alkalizacja moczu. Komparator: Leczenie konwencjonalne: LV, roztwór wodorowęglanu sodu, roztwór wieloelektrolitowy, dializoterapia w razie potrzeby. N=468 GLU: 41 ze 138 epizodów AKI, dodatkowo podano u 2 pacjentów pomimo braku AKI	Kryteria włączenia: • Pacjenci dorośli onkologiczni, którym podano co najmniej jedną dawkę HDMTX zdefiniowaną jako dawka 1 g/m² powierzchni ciała na infuzję.	• Częstość występowania AK. • Czynniki ryzyka AKI. • Toksyczność pozanerkowa. • Skuteczność GLU. • Rokowanie nerkowe. • Przeżywalność. • Czas hospitalizacji. • ICU.
Demiralp 2019 Źródło finansowania: BTG International Inc.	Badanie: retrospektywne, nierandomizowane, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe. Hipoteza: superiority*. Okres obserwacji: 90 dni	Interwencja: GLU w dawce od 33 do 60 jedn./kg. • Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: intensywne nawodnienie i alkalizacja moczu, ewentualnie dializa Komparator: Leczenie konwencjonalne: standardowe terapie zapobiegawcze i lecznicze w przypadku AKI spowodowanego HDMTX N=789 GLU n=30 Grupa kontrolna (dializa+) n=58 Grupa kontrolna (dializa+/-) n=701	Kryteria włączenia: • Grupa GLU: ○ Otrzymanie GLU podczas hospitalizacji, potwierdzone kodami procedur ICD-9/ICD-10. ○ Założenie, że wszyscy pacjenci leczeni GLU mieli toksyczne stężenia MTX w osoczu. • Grupa nieotrzymująca GLU: ○ Rozpoznanie PCNSL, w leczeniu, którego stosuje się HDMTX. ○ Otrzymanie chemioterapii podczas hospitalizacji. ○ Wystąpienie działań niepożądanych/zatrucia lekami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi w trakcie pobytu w szpitalu. ○ Rozpoznanie AKI rozwiniętej podczas hospitalizacji (bez wcześniejszej ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek przy przyjęciu). • Lokalizacja hospitalizacji: ○ Zarówno pacjenci z grupy GLU, jak i grupy kontrolnej byli hospitalizowani wyłącznie w szpitalach miejskich.	• Czas pobytu w szpitalu • Czas pobytu na ICU podczas hospitalizacji • Śmiertelność szpitalna • Śmiertelność 30-dniowa • Śmiertelność 90- dniowa • Wskaźnik ponownych przyjęć w ciągu 90 dni
Garcia 2018 Źródło finansowania: b.d.	Badanie: retrospektywne, nierandomizowane, z grupą kontrolną,	Interwencja: • GLU • Dodatkowe leczenie towarzyszące w grupie GLU: LV, nawadnianie	Kryteria włączenia: Pacjenci, którzy byli leczeni w ośrodkach na przestrzeni 15 lat. • Stężenie MTX ≥ 3 $\mu\text{mol/L}$ co najmniej 42 godziny po chemioterapii.	• Częstość występowania AKI • Poziomy kreatyniny • Śmiertelność:

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	wieloośrodkowe (11 ośrodków). Hipoteza: n.d. Okres obserwacji: śmiertelność i powikłania nerkowe po 3 miesiącach od podania MTX.	dożylne, alkalizacja moczu, transfuzje krwi. Komparator: Leczenie konwencjonalne: LV, hyperhydratacja: alkalizacja moczu: dializy. 61% otrzymało GLU N=76 GLU n=46^ Komparator n=30^	- Ostra niewydolność nerek zdefiniowana jako wzrost kreatyniny o co najmniej 50% po chemioterapii. - Zastosowanie GLU po chemioterapii.	- Powikłania nerkowe i pozanerkowe - Redukcja poziomów MTX - Czas hospitalizacji

Wykaz skrótów: AE, zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AKI, ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*); ALL, ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphocytic leukemia*); ALT, aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); BAS, *before & after studies*; b.d., brak danych; CIR, klinicznie istotna redukcja (ang. *clinically important reduction*); CPDG2, karboksypeptydaza G2 (ang. *carboxypeptidase G2*); DAMPA, kwas 4-deoksy-4-amino-N10-metylo-pteroidowy (ang. *4-(N-(2,4-Diamino-6-Pteridinylmethyl)-N-Methylamino)Benzoic Acid*); GGN, górna granica normy; GLU, glukarpidaza (ang. *glucarpidase*); HDMTX, wysokie dawki metotreksatu (ang. *high-dose methotrexate*); HPLC, chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. *high pressure liquid chromatography*); ICU, oddział intensywnej terapii (ang. *intensive care unit*); i.v., podanie dożylne (ang. *intravenous*); LV, leukoworyna (ang. *leucovorin*); m.c., masa ciała; MTX, metotreksat (ang. *methotrexate*); n.d., nie dotyczy; PCNSL, pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (ang. *primary central nervous system lymphoma*); sCre, stężenie kreatyniny w surowicy (ang. *serum creatinine concentration*).

^ obliczenia własne Agencji.

* Hipoteza wskazana przez wnioskodawcę. W publikacji źródłowej hipoteza nie została jasno określona.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 25-27 i 168-176. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w AKL wnioskodawcy: badania kohortowe bez grupy kontrolnej na str. 27-28 i 165-167, 177-181, analizy post hoc na str. 24-25 i 159-164, a opracowania wtórne w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań eksperymentalnych jednoramiennych (Buchen 2005, Krause 2002, Ogawa 2004, Schwartz 2007, Svahn 2016, Widemann 1997, Widemann 2010) za pomocą formularza NICE. 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.

Wnioskodawca ocenił jakość badań kohortowych (Christensen 2012, Demiralp 2019, Garcia 2018, Gupta 2025, Medrano 2021, Scott 2015, Vila 2023) za pomocą kwestionariusza *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). 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.

Wnioskodawca ocenił jakość opracowania wtórnego Cavone 2014 w skali AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 15.3.–15.5. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 AKL)

- 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 ultrazadkiego 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 ultrazadkowych.*
- 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 różnicowania 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.

Komentarz analityków Agencji

- W publikacjach Widemann 2010 i Widemann 1997 dodatkowym leczeniem towarzyszącym (oprócz leukoworyny) była tymidyna. Tymidyna nie została wskazana jako komparator w PICOS w ramach BSC oraz nie jest wymieniana jako aktualnie stosowana technologia w DME w wytycznych praktyki klinicznej ani opiniach eksperckich.
- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w badaniach komparatywnych, w tym cięższy przebieg AKI (Gupta 2025, Medrano 2021, Garcia 2018), wyższe wyjściowe stężenie MTX u chorych leczonych GLU (Medrano 2021 i Garcia 2018), większe obciążenie chorobami współistniejącymi i częstsze narażenie na jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (Gupta 2025).
- Różnice w liczebności pacjentów w poszczególnych grupach leczenia, brak możliwości właściwej kontroli wpływu czynników zakłócających na wyniki w grupie leczonej GLU i w grupie kontrolnej w badaniach komparatywnych (Medrano 2021).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 AKL)

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 (str. 44 AKL wnioskodawcy)

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Brak badań skuteczności eksperymentalnej względem BSC. Wnioskowanie opiera się na badaniach jednoramiennych prowadzonych metodą otwartej próby, z niewielką liczebnością populacji. W większości badań jednoramiennych postępowanie terapeutyczne odbiegało od aktualnej praktyki klinicznej pod względem dawkowania GLU lub terapii, które stosowano w ramach BSC (tj. stosowano tymidynę). Tylko w badaniu Svahn 2016 dotyczącym populacji pediatrycznej stosowano GLU w pojedynczej dawce 50 jednostek/kg (z wyjątkiem jednego kursu HDMTX), a jako leczenie uzupełniające stosowano leukoworynę, nawodnienie dożylne i diuretyki. Dla części wyników możliwe było wskazanie, że dotyczą one pacjentów po podaniu 1 dawki GLU. Dla znacznej części wyników niemożliwe było wyodrębnienie takiej subpopulacji pacjentów, a zatem zaprezentowane wyniki dotyczą również pacjentów, którzy otrzymali >1 dawkę GLU.
- Włączone do analizy badania nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i jakość życia. Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji oceniano w jednym badaniu Demiralp 2019, które opiera się na danych z bazy amerykańskiego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Medicare), a średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła >67 lat w każdej

z analizowanych grup. W konsekwencji ogranicza to wnioskowanie zarówno w odniesieniu do warunków polskich, jak i we wnioskowanej populacji, która obejmuje dzieci w wieku od 28 dni.

- Analizując wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z oznaczeniami stężeń MTX i kreatyniny przedstawiono wyniki uzyskane na podstawie analizy HPLC, 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. W opinii wnioskodawcy takie podejście ma na celu wyeliminowanie ryzyka zakłóceń uzyskanych wyników. Należy mieć na uwadze, że w badaniach, w których mierzono stężenie MTX przy użyciu HPLC jak i testów immunoenzymatycznych, pomiary za pomocą testów immunoenzymatycznych wykonywano u większej liczby pacjentów niż pomiary za pomocą HPLC.
- W AKL wnioskodawcy obecne są liczne błędy polegające na niespójności informacji przedstawionych w tekście i tabelach oraz na błędnych informacjach w tekście, np.:
 - na str. 70 w tekście znajduje się informacja: „Średni czas do wznowienia leczenia HDMTX wynosił 28 dni (zakres: 18; 70 dni)”, natomiast w tabeli wskazano, że 28 dni to mediana.
 - na str. 54 napisano: *Mediana czasu do odbicia stężenia MTX po podaniu GLU mieściła się w zakresie 24-105 godzin*, natomiast dane przedstawione w tabeli wskazują na zakres 40,8-105 godzin.
 - w tabeli 29 (str. 58) jedną z kolumn opisano jako „Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny”, podczas gdy w tabeli wskazano odsetki pacjentów z poprawą funkcji nerek zdefiniowaną w badaniach w różny sposób i nie odpowiadającą definicji normalizacji poziomu kreatyniny wskazanej przez wnioskodawcę. Dodatkowo odsetki pacjentów na które wskazuje wnioskodawca w tekście się nad tabelą: „Podsumowując, glukarpidaza charakteryzuje się wysoką skutecznością w redukcji stężenia i normalizacji kreatyniny w surowicy u znacznego odsetka pacjentów (35-70%)”, nie znajdując potwierdzenia ani w tabeli, ani w opisie poszczególnych badań znajdującym się na str. 58.
 - wnioskodawca wskazuje, że różnica w przypadku wskaźnika śmiertelności 30-dniowej wynosiła między grupą GLU vs grupą dializy (+/-) -6,6 punkty procentowe i osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,517$) (str. 84), podczas gdy różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.
 - w opisie wyników dotyczących odsetka pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po podaniu GLU znajduje się informacja sugerująca, że wyniki dotyczą odzyskania funkcji nerek, a nie czasu do wznowienia leczenia HDMTX: „Mediana czasu do odzyskania funkcji nerek, zdefiniowanego jako normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, wynosiła 22 dni (zakres: 5; 77 dni).”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX (CIR, ang. *clinically important reduction*) definiowana jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ we wszystkich oznaczeniach próbek po pierwszej dawce GLU. W publikacji Ogawa 2024 dodatkowo CIR musiała utrzymywać się przez co najmniej 5 dni.

Zaburzenie czynności nerek w większości włączonych publikacji (3/4) definiowano jako stężenie kreatyniny w surowicy przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy lub obniżenie klirensu kreatyniny (Schwartz 2007, Widemann 2010, Widemann 2014), przy czym w publikacji Svahn 2016 zastosowano alternatywne kryterium $\geq 50\%$ wzrostu kreatyniny względem wartości wyjściowej.

Ocenę poprawy funkcji nerek oparto na zmianach stężenia kreatyniny w surowicy, przy czym definicje punktów końcowych nie były jednolite. W publikacjach Svahn 2016 oraz Widemann 2010 za normalizację funkcji nerek uznawano osiągnięcie stężenia kreatyniny mieszczącego się w granicach normy laboratoryjnej. Natomiast w publikacji Schwartz 2007 pojęcie poprawy funkcji nerek miało szerszy zakres i obejmowało zmniejszenie stężenia kreatyniny do $\leq 1,5$ krotności wartości wyjściowej i powrót do wartości wyjściowej, jak i częściową poprawę definiowaną jako spadek stężenia kreatyniny bez osiągnięcia normy. Z kolei w analizie zbiorczej badań jednoramiennych (Widemann 2014) poprawę funkcji nerek definiowano jako zmianę stężenia kreatyniny w surowicy według skali CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do stopnia 0 lub 1 u pacjentów z wartością bazową co najmniej 2 stopnia.

Odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala, zdefiniowane jako przeżycie do wypisu ze szpitala bez zależności od terapii nerkozastępczej oraz z poziomem stężenia kreatyniny w surowicy $< 1,5$ -krotności wartości wyjściowej (Gupta 2025).

Odzyskania funkcji nerek w ciągu pierwszych 14 dni, zdefiniowane jako spadek poziomu stężenia kreatyniny w surowicy do $< 1,5$ -krotności wartości wyjściowej, bez konieczności stosowania terapii nerkozastępczej (Gupta 2025).

Ponowny wzrost stężenia metotreksatu (ang. *rebound*) zdefiniowany jako wzrost stężenia MTX po podaniu GLU, który spełnia jednocześnie dwa warunki: przekracza dwukrotność najniższego odnotowanego stężenia oraz charakteryzuje się wzrostem co najmniej 1 µmol/L.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii KK wskazał nieobecność lub zmniejszenie toksyczności śluzówkowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego IV stopnia, niewydolności nerek, powikłań infekcyjnych zagrażających życiu lub zgonu. Za klinicznie istotny efekt KW uznał istotne przyspieszenie eliminacji metotreksatu (np. spadek stężenia $\geq 90\%$ w ciągu 24–48 godzin), ograniczenie czasu ekspozycji na toksyczne stężenia MTX oraz redukcję ryzyka powikłań narządowych (w szczególności AKI).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność eksperymentalna

Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu

Tabela 7. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną redukcją stężenia MTX, stężenie MTX oceniono za pomocą HPLC

Publikacja	n/N (%)	95%CI	
		Min (%)	Max (%)
Badania jednoramienne			
Buchen 2005 (EMA)	20/30 (66,7)	49,0	81,0
Schwartz 2007 (EMA)	24/28 (85,7)	68,5	94,3
Ogawa 2024 (badanie CPG2-PII)	10/13* (76,9)	46,2	95,0
Analiza zbiorcza badań jednoramiennych			
Widemann 2014	83/140 (59,0)	51,0	67,0
Janeway 2023	38/86 (44,2)	b.d.	b.d.

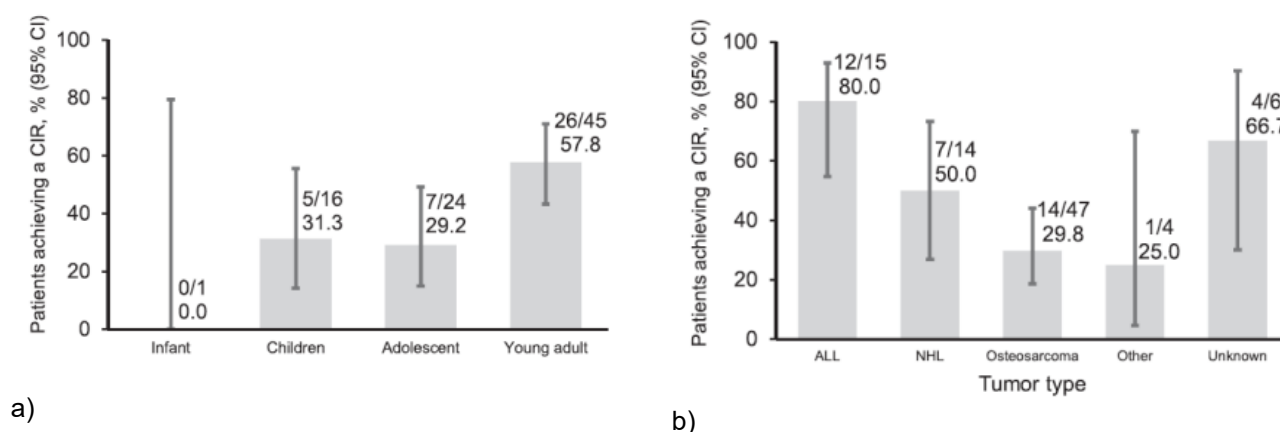
Wykaz skrótów: b.d., brak danych; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); CIR, klinicznie istotna redukcja (ang. *clinically important reduction*); GLU, glukarpidaza (ang. *glucarpidase*); HPLC, chromatografia cieczowa wysokociśnieniowa (ang. *high pressure liquid chromatography*); MTX, metotreksat (ang. *methotrexate*), n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

* *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

W badaniach jednoramiennych odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną redukcję stężenia MTX różnił się pomiędzy analizowanymi publikacjami i wynosił od 66,7% do 88,9%. Wyniki analiz zbiorczych wskazują na niższy odsetek pacjentów z CIR.

Komentarz analityków Agencji: Należy podkreślić, że wyniki przedstawione w Tabeli 7 nie zawsze odnoszą się do pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę GLU. Zgodnie z protokołem badań Buchen 2005 i Schwartz 2007 pacjenci mogli otrzymać >1 dawkę GLU. W badaniu Ogawa 2024 pojedynczą dawkę GLU otrzymało 9 pacjentów, natomiast 4 pacjentów otrzymało dwie dawki GLU. Wnioskodawca wskazuje, że CIR osiągnęło 88,9% (8/9) pacjentów, którzy otrzymali 1 dawkę GLU. Takie przedstawienie informacji nie pozwala na prawidłową interpretację danych. Należy mieć na uwadze, że u 4 pacjentów konieczne było podanie drugiej dawki GLU, a zatem spośród 13 pacjentów, którzy otrzymali 1 dawkę GLU, CIR osiągnęło 61,5% pacjentów (8/13). W analizie zbiorczej Widemann 2014 pojedynczą dawkę GLU otrzymało 118 pacjentów, a zatem zaprezentowane wyniki odnoszą się do pacjentów, którzy otrzymali także większą liczbę dawek GLU. W analizie zbiorczej Janeway 2023 wskazano, że CIR oceniono u pacjentów po otrzymaniu pierwszej dawki GLU.

Dane zawarte w EPAR wskazują, że odsetek pacjentów z badań jednoramiennych z centralnych danych HPLC, którzy osiągnęli CIR wynosił od 51,9% do 85,7%. Analiza zbiorcza 169 pacjentów włączonych do zbiorczej populacji centralnej HPLC w zakresie MTX z medianą dawki początkowej 50 j./kg mc. (zakres 11 do 60 j./kg mc.) wykazała, że CIR został osiągnięty przez 61,5% (95% CI: 54,0% do 68,5%) pacjentów, która utrzymywała się maksymalnie przez osiem dni.



Rysunek 1. Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych (a) i typach nowotworu (b) (metoda HPLC) (Janeway 2023)

Wyniki analizy zbiorczej (Janeway 2023) wskazują, że odsetek pacjentów osiągających CIR różnił się w zależności od grupy wiekowej (od 0% do 57,8%) oraz od typu nowotworu (od 25,0% do 80,0%). Najwyższy odsetek pacjentów z CIR odnotowano w grupie młodych dorosłych, natomiast niższe wartości obserwowano u dzieci i młodzieży. W przypadku noworodków nie uzyskano CIR. Analiza w zależności od typu nowotworu wykazała, że odsetek pacjentów z CIR został osiągnięty u 80%, 50% i 29,8% pacjentów odpowiednio z ALL, NHL i kostniakomięsakiem. Szczegółowe wyniki w zakresie CIR znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 51-53).

Redukcja stężenia MTX w osoczu

W badaniach jednoramiennych wykazano znaczną procentową redukcję stężenia MTX w osoczu w krótkim czasie po podaniu glukarpidazy – około 90% po 5 minutach, a w kolejnych punktach czasowych $\geq 94\%$. Wykazano redukcję stężenia MTX bez względu na typ nowotworu (Widemann 1997; pacjenci otrzymywali różne dawki GLU) oraz wiek (Janeway 2023) pacjenta. Szczegółowe wyniki w zakresie redukcji stężenia MTX znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 45-51).

Ponowny wzrost stężenia MTX w osoczu

Tabela 8. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w badaniach jednoramiennych

Publikacja	Liczba dawek GLU podczas wystąpienia odbicia stężenia MTX	Czas do wystąpienia odbicia stężenia MTX po podaniu GLU (godziny), mediana	Odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX, n/N (%)
Badania jednoramiennie			
Buchen 2005 (EMA)	2	40,8	6/58 (10,3)
Badanie CPG2-P11	b.d.	48,0*	b.d.
Schwartz 2007	1	105	24/24 (100,0)
Analiza zbiorcza badań jednoramiennych			
Widemann 2010	b.d.	b.d.	30/75** (40,0)

Wykaz skrótów: b.d., brak danych; GLU, glukarpidaza; MTX, metotreksat; n/N, liczebność próby/liczebność populacji

* wartość podana na podstawie odczytu z wykresu

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

Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX oraz mediana czasu do ponownego wzrostu stężenia MTX po podaniu GLU różni się między badaniami. W badaniu Schwartz 2007 u wszystkich ocenianych pacjentów nastąpił ponowny wzrost stężenia MTX po pierwszej dawce GLU, a mediana czasu obserwacji do wystąpienia odbicia stężenia MTX wynosiła 105 godzin. W badaniu CPG2-P11 mediana czasu do ponownego wzrostu stężenia MTX wyniosła 48 godz. Poziomy MTX w fazie odbicia były niższe niż początkowe poziomy MTX przed leczeniem GLU. Szczegółowe wyniki z badań jednoramiennych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 54-55).

Tabela 9. Odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX w poszczególnych grupach wiekowych, stężenie MTX oceniono za pomocą HPLC. Analiza zbiorcza badań jednoramiennych (Janeway 2023)

Grupa wiekowa	n/N (%)
Noworodki (≥ 28 dni do < 2 lat)	1/1 (100,0)
Dzieci (≥ 2 do < 12 lat)	3/12 (25,0)

Grupa wiekowa	n/N (%)
Młodzież (≥12 do <15 lat)	7/21 (33,3)
Młodzi dorośli (≥15 do <25 lat)	7/38 (18,4)

Wykaz skrótów: n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

Wyniki analiz w podgrupach w zależności od wieku (Janeway 2023) wskazują, że ponowny wzrost stężenia MTX był obserwowany we wszystkich analizowanych subpopulacjach⁵, przy czym odsetek pacjentów z odbiciem stężenia MTX różnił się w subpopulacjach i wynosił od 18,4% do 100%. Stężenia MTX w fazie odbicia pozostawały niższe niż wartości wyjściowe przed leczeniem GLU. Szczegółowe wyniki analiz w podgrupach znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 56-57).

Kontynuacja leczenia HDMTX

Wyniki badań jednoramiennych wskazują, że odsetek pacjentów kontynuujących leczenia HDMTX po podaniu GLU wynosi od 13,6% do 95,7%, a czas do wznowienia leczenia HDMTX wynosi od 5 do 77 dni. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 57).

Poprawa funkcji nerek

Tabela 10. Ocena funkcji nerek po podaniu GLU, stężenie kreatyniny oceniono za pomocą HPLC

Publikacja	Czas do normalizacji poziomu kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX (dni), mediana (zakres)	Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny, n/N (%)
Badania jednoramienne		
Schwartz 2007	b.d. ^a	25/43 (58,1) ^b
Widemann 2010	22 (5-77)	70/100 (70)
Svahn 2016	15,5 (b.d.)	35/35 (100)
Analiza zbiorcza badań jednoramiennych		
Widemann 2014*	12,5 (b.d.) ^c	262/410 (63,9) ^d

Wykaz skrótów: b.d., brak danych; GLU, glukarpidaza, HDMTX, wysokie dawki metotreksatu (ang. *high dose methotrexate*), HPLC, wysokosprawna chromatografia cieczowa; n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

^a Wnioskodawca definiuje normalizację kreatyniny jako osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy i podaje w tabeli 29, że zakres dni do normalizacji poziomu kreatyniny wynosi 12-36 dni. Z kolei z tekście wskazuje „*Mediana czasu do osiągnięcia redukcji stężenia kreatyniny po rozpoczęciu terapii HDMTX w poszczególnych grupach wynosiła od 12 do 36 dni*”. Osiągnięcie redukcji stężenia kreatyniny nie jest pojęciem tożsamym z normalizacją poziomu kreatyniny. Wskazany przez wnioskodawcę zakres dni odnosił się w publikacji do pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy po podaniu GLU zmniejszyło się do ≤1,5 krotności wartości wyjściowej.

^b Wnioskodawca definiuje normalizację kreatyniny jako osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy i wskazuje, że normalizacja kreatyniny w badaniu Schwartz 2007 dotyczyła 40/43 (93%) pacjentów. Tymczasem stężenie kreatyniny pozostało normalne u 1 pacjenta, wróciło do normy u 24 pacjentów, a u 15 pacjentów poprawiło się. Poprawa poziomu kreatyniny nie jest tożsama z osiągnięciem poziomów kreatyniny w granicach normy. Wskazany w tabeli odsetek pacjentów z normalizacją poziomu kreatyniny (58,1%) jest spójny z informacjami z publikacji Schwartz 2007: *Forty (93%) of 43 patients had normalization (n=25) or improvement (n=15) of their serum creatinine*.

^c Wskazany przez wnioskodawcę czas 12,5 dni dotyczył czasu, w którym u pacjentów ze stężeniem kreatyniny ≥2 stopnia wg skali CTCAE następowała poprawa funkcji nerek do stopnia 0 lub 1 wg skali CTCAE, co jest niespójne z definicją normalizacji poziomu kreatyniny, którą stosuje wnioskodawca.

^d Wskazany przez wnioskodawcę odsetek 63,9% odnosił się do pacjentów, u których stężenie kreatyniny ≥2 stopnia wg skali CTCAE zmniejszyło się do stopnia 0 lub 1 wg skali CTCAE, co jest niespójne z definicją normalizacji poziomu kreatyniny, którą stosuje wnioskodawca.

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

W badaniach jednoramiennych odsetek pacjentów, u których wykazano poprawę funkcji nerek wynosił od ok. 58% do 100%, natomiast wyniki analizy zbiorczej badań jednoramiennych wskazują na odsetek 63,9% pacjentów. Należy mieć na uwadze, że definicje poprawy funkcji nerek różniły się między badaniami i odnosiły się do różnych stężeń kreatyniny, tj. zmniejszenie stężenia kreatyniny do ≤1,5 krotności wartości wyjściowej, osiągnięcie poziomów kreatyniny w granicach normy lub do stopnia 0 lub 1 według CTCAE.

Wyniki analizy zbiorczej (Widemann 2014) wskazują, że podanie HDMTX wiąże się z 3,5-krotnym wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy (od 0,79 mg/dl do 2,79 mg/dl). Po podaniu GLU stężenie kreatyniny nadal rośnie, a następnie zaczęło spadać. Średnia wartość stężenia kreatyniny w surowicy w 22. dniu wynosiła 1,27 mg/dl. Wyniki analizy zbiorczej (Janeway 2023) wskazują, że podanie GLU wiąże się ze zmniejszeniem stężenia kreatyniny w surowicy we wszystkich analizowanych grupach wiekowych w okresie do 22 dni po podaniu GLU. Szczegółowe wyniki w zakresie oceny czynności nerek na podstawie badań jednoramiennych i analiz zbiorczych badań jednoramiennych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 58-60).

⁵ brak danych w zakresie liczby dawek GLU podczas wystąpienia odbicia

Wskaźnik śmiertelności**Tabela 11. Wskaźnik śmiertelności w badaniach jednoramiennych**

Publikacja	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon związany z toksycznością MTX	Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon niezwiązany z toksycznością MTX
	n/N (%)	
Widemann 1997	2/20 (10,0)	0/20 (0,0)
Krause 2002	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Buchen 2005	4/65 (6,2)	0/65 (0,0)
Schwartz 2007	10/43 (23,0)	9/43 (21,0)
Widemann 2010	6/100 (6,0)	6/100 (6,0)
Svahn 2016	0/47 (0,0)	0/47 (0,0)
Ogawa 2024 (badanie CPG2-P11)	0/15 (0,0)	0/15 (0,0)

Wykaz skrótów: MTX, metotreksat; n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

W badaniach jednoramiennych odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon pomimo podania GLU wynosił od 6,0% do 23,0% oraz od 6,0% 21,0% odpowiednio w przypadku zgonów związanych i niezwiązanych z toksycznością MTX. W trzech badaniach nie odnotowano żadnych zgonów. Analiza zbiorcza badań jednoramiennych Janeway 2023 wykazała, że występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w podziale na grupy wiekowe wynosiło: 16,7%, 7,2%, 3,0% i 7,8% odpowiednio w grupie noworodków, dzieci, młodzieży i młodych dorosłych.

Skuteczność praktyczna**Klinicznie istotna redukcja stężenia MTX w osoczu**

W badaniu kohortowym Vila 2023 klinicznie istotną redukcję stężenia MTX (spadek ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$) wykazano u 33% pacjentów.

Redukcja stężenia MTX w osoczu

Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych i wskazują na redukcję stężenia MTX w osoczu zarówno bezpośrednio po podaniu GLU (mediana 92,6%; 99,6%), jak w kolejnych godzinach po jej podaniu. Redukcję stężenia MTX obserwowano niezależnie od typu nowotworu pacjenta. Szczegółowe wyniki badań kohortowych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 67-69).

Kontynuacja leczenia HDMTX

Prawdopodobieństwo ponownego podania MTX w ciągu 30 dni od pierwszej infuzji było istotnie niższe u pacjentów leczonych GLU w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi GLU (aOR: 0,41 [95%CI: 0,24-0,72]).(Gupta 2025). W badaniach kohortowych wykazano, że zastosowanie GLU umożliwiało kontynuowanie HDMTX u 65%-73,3% pacjentów (Christensen 2012, Vila 2023). Mediana czasu do wznowienia leczenia HDMTX wynosiła 28 dni (zakres: 18-70 dni) (Christensen 2012). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 70-71).

Poprawa funkcji nerek

Pacjenci leczeni GLU mieli wyższe skorygowane szanse na odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU (aOR: 2,70 [95%CI: 1,69-4,31]). Wynik ten był spójny we wszystkich przeprowadzonych analizach wrażliwości. Pacjenci leczeni GLU odzyskiwali czynność nerek szybciej w porównaniu z pacjentami nieleczonymi GLU w ciągu pierwszych 14 dni obserwacji (aHR:1,88 [95%CI: 1,18-3,33]) (Gupta 2025). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 72-74)

Zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i u pacjentów leczonych GLU następowała stopniowa poprawa czynności nerek, oceniana na podstawie spadku stężenia kreatyniny w czasie obserwacji. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia GLU obserwowano początkowo większy wzrost stężenia kreatyniny, jednak w kolejnych tygodniach następowała redukcja i normalizacja stężenia kreatyniny, osiągając wartości porównywalne z grupą leczoną zachowawczo (brak informacji na temat istotności statystycznej różnic między grupami) w okresie do około 30 dni po podaniu MTX (Garcia 2018). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 75-76).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi GLU i nieotrzymującymi GLU w zakresie wskaźnika eGFR (Medrano 2021). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 76-77).

Wyniki badań kohortowych bez grupy kontrolnej (Christensen 2012, Scott 2015, Vila 2023) potwierdzają skuteczność GLU w redukcji i normalizacji poziomu kreatyniny (mediana od 18 do 21 dni). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 72).

Wpływ na długość i przebieg hospitalizacji

Tabela 12. Długość hospitalizacji pacjentów w badaniu Demiralp 2019

Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*			IPTW**		
		Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p	Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p
grupa leczona (glukarpidaza) vs. grupa dializowana (dializy+)							
Wielkość próby	30	58	-	-	58	-	-
Długość pobytu, dni (średnia)	14,7	31,4	-16,7	- p=0***	40,2	-25,5	(-43,0; -8,0), p=0,004
Długość pobytu na ICU, dni (średnia)	4,0	16,1	-12,0	(-18,4; -5,6), p=0***	18,2	-14,2	(-20,5; -8,0), p=0***
grupa leczona (glukarpidaza) vs. grupa leczona konwencjonalnie (dializy+/-)							
Wielkość próby	30	701	-	-	701	-	-
Długość pobytu, dni (średnia)	14,7	17,6	-2,9	(-7,9; 2,1), p=0,249	21,9	-7,2	(-13,5; -0,9), p=0,025
Długość pobytu na ICU, dni (średnia)	4,0	4,4	-0,4	(-3,6; 2,9), p=0,836	8,3	-4,2	(-8,6; 0,1), p=0,056

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); GLU, glukarpidaza; ICU, oddział intensywnej terapii (ang. *intensive care unit*); IPTW, ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. *inverse-probability treatment weighting*).

*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

*** za publikacją i AKL wnioskodawcy

Wykazano istotny statystycznie krótszy czas pobytu w szpitalu w grupie pacjentów leczonych GLU względem pacjentów leczonych konwencjonalnego (z dializą lub niezależnie od dializ). W zakresie średniej długości hospitalizacji na ICU wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść GLU względem pacjentów wymagających dializoterapii, natomiast w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie niezależnie od dializ (dializy +/-) różnica nie była istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 78-80).

Wskaźnik śmiertelności hospitalizowanych pacjentów

Tabela 13. Śmiertelność hospitalizowanych pacjentów w badaniu Demiralp 2019

Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*			IPTW**		
		Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p	Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p
grupa leczona (glukarpidaza) vs. grupa dializowana (dializy+)							
Wielkość próby	30	58	-	-	58	-	-
Śmiertelność hospitalizowanych pacjentów (%)	3,3	50,0	-46,7 pp	(-65,6; -27,7), p=0***	50,6	-47,2 pp	(-69,4; -25,0), p=0***

Punkt końcowy	GLU	Dane nieprzetworzone*			IPTW**		
		Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p	Komparator	Różnica (GLU – komparator)	95%CI, p
Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej (%)	13,3	32,8	-19,4 pp	(-38,9; 0), p=0,049	35,0	-21,7 pp	(-46,2; 2,9), p=0,084
Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej (%)	16,7	65,5	-48,9 pp	(-68,9; -28,8), p=0***	58,6	41,9 pp	(-64,7; -19,2), p=0***
grupa leczona (glukarpidaza) vs. grupa leczona konwencjonalnie (dializy+/-)							
Wielkość próby	30	701	-	-	701	-	-
Śmiertelność hospitalizowanych pacjentów (%)	3,3	13,1	-9,8 pp	(-22,0; 2,4), p=0,115	20,8	-17,4 pp	(-33,3; -1,6), p=0,031
Wskaźnik śmiertelności 30-dniowej (%)	13,3	12,7	0,6 pp	(-11,6; 12,9), p=0,918	19,9	-6,6 pp	(-26,6; 13,4), p=0,517
Wskaźnik śmiertelności 90-dniowej (%)	16,7	28,4	-11,7 pp	(-28,1; 4,7), p=0,161	37,6	-20,9 pp	(-40,1; -1,7), p=0,032

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); GLU, glukarpidaza; IPTW, ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (ang. *inverse-probability treatment weighting*); pp, punkt procentowy.

* 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

*** za publikacją i AKL wnioskodawcy

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść GLU względem pacjentów leczonych konwencjonalnego (z dializą lub niezależnie od dializ) w zakresie śmiertelności szpitalnej i wskaźnika śmiertelności 90-dniowej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie wskaźnika śmiertelności 30-dniowej. W badaniach kohortowych nie wskazano na wystąpienie zgonów związanych z podawaniem GLU, a wnioskowanie o śmiertelności związanej ze stosowaniem GLU na ich podstawie jest niemożliwe. Szczegółowe wyniki dotyczące wskaźników śmiertelności znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 81-87).

Badania wtórne

Do przeglądu systematycznego Cavone 2014 włączono sześć publikacji: Christensen 2012, Widemann 2009, Schwartz 2007, Buchen, 2005, Krause 2002, Widemann 1997. Wszystkie z ww. publikacji zostały włączone do analizy badań pierwotnych wnioskodawcy. Wyniki badania wtórnego są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę i wskazują na skuteczność GLU w zakresie redukcji stężenia MTX w osoczu o ponad 87%. Autorzy badania wskazują na duże zróżnicowanie badań pod względem kryteriów włączenia oraz dawkowania GLU, co uniemożliwia wnioskowanie w zakresie skuteczności GLU i jej miejsca w terapii pacjentów z DME. Najważniejsze wnioski z opracowania wtórnego znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 91-92).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane występujące po podaniu GLU lub zdarzenia niepożądane uznane za związane z podaniem GLU zaobserwowane w badaniach jednoramiennych (Tabela 14), a także wyniki analizy zbiorczej badań jednoramiennych w zakresie działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych (Tabela 15).

Tabela 14. Najczęstsze działania i zdarzenia niepożądane związane z GLU w badaniach jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)
Działanie niepożądane po podaniu GLU		
uczucie ciepła	Widemann 1997	2/20 (10,0)
zaczernienie	Widemann 1997	2/20 (10,0)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)
mrowienie palców	Widemann 1997	1/20 (5,0)
uczucie nacisku w głowie	Widemann 1997	1/20 (5,0)
drżenie	Widemann 1997	1/20 (5,0)
minimalne pieczenie twarzy i kończyn	Widemann 1997	1/20 (5,0)
plamisty wysyp na szyi	Widemann 1997	1/20 (5,0)
rumień twarzy	Widemann 1997	1/20 (5,0)
Zdarzenie niepożądane uznane za związane z GLU		
nadwrażliwość	Ogawa 2024 - badanie CPG2-PII	1/15 (6,7)

Wykaz skrótów: GLU, glukarpidaza (ang. *glucarpidase*); n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z GLU w poszczególnych grupach wiekowych – analiza zbiorcza badań jednoramiennych (Janeway 2023)

Punkt końcowy	Dzieci n/N (%)	Młodzież n/N (%)	Młodzi dorośli n/N (%)
Występowanie działań niepożądanych po podaniu GLU	7/83 (8,4)	11/67 (16,4)	17/115 (14,8)
Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 po podaniu GLU	3/83 (3,6)	3/67 (4,5)	3/115 (2,6)
Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 4 po podaniu GLU	3/83 (3,6)	1/67 (1,5)	2/115 (1,7)

Wykaz skrótów: GLU, glukarpidaza (ang. *glucarpidase*); n/N, liczebność próby/liczebność populacji.

Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu GLU lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z podaniem GLU w badaniach jednoramiennych wynosiła odpowiednio do 10% i 6,7%. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaczerwienienie i uczucie ciepła. Analiza zbiorcza Widemann 2014 wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z GLU były parestezja i zaczerwienienie skóry, które wystąpiły odpowiednio u 2% i 1,8% pacjentów. Analiza zbiorcza Janeway 2023 wskazuje, że działania niepożądane związane z leczeniem GLU wystąpiły u 8,4% dzieci, 16,4% nastolatków oraz 14,8% młodych dorosłych. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 i ≥ 4 związane z leczeniem występowały u mniej niż 5% pacjentów w każdej ww. grupie wiekowej. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem GLU były parestezje, które wystąpiły u 5,2% młodych dorosłych. W przypadku grupy noworodków nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem GLU. Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych i analizy zbiorczej badań jednoramiennych znajdują się w rozdz. 7.2. AKL wnioskodawcy.

Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych. Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z GLU nie przekraczała 7%. Wyniki analizy w podgrupach w zależności od stopnia AKI wykazały, że częstość zdarzeń niepożądanych związanych z toksycznością MTX w większości była wyższa u pacjentów leczonych GLU w porównaniu do pacjentów leczonych bez GLU (Medrano 2021). Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań kohortowych znajdują się w rozdz. 8.2. AKL wnioskodawcy

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Na dzień 29.03.2026 r., w bazie EudraVigilance zgłoszono 206 pojedynczych przypadków działań niepożądanych występujących u 81 pacjentów, które odnotowano w czasie stosowania produktu Voraxaze. Najczęściej dotyczyły one zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (n=58), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n=36) oraz nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych lub diagnostycznych (n=36).

W bazie VigiAccess (stan na 30.03.2026 r.) zidentyfikowano 226 pojedynczych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania GLU. Najczęściej zdarzenia te dotyczyły urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n=113; 24%), zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (n=104; 22%) oraz nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych lub diagnostycznych (n=80; 17%).

W bazie AEMS, na dzień 30.03.2026 r., całkowita liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 279, z których 181 stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE), w tym 50 zgonów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Voraxaze jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zastosowano analizę efektywności kosztów (CEA) oraz analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Glukarpidazę (Voraxaze) w skojarzeniu z najlepszym standardem opieki (BSC) porównano z samym BSC obejmującym leczenie ratunkowe leukoworyną z ewentualnym zastosowaniem metod mechanicznych (np. hemodializy).

Populacja docelowa

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłych i dzieci (w wieku od 28 dni) z jednym z następujących typów nowotworów,

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

którzy są leczeni HDMTX i doświadczają DME, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy

Model

Model integruje komponent krótkoterminowy (ostry epizod DME), średnioterminowy (leczenie dializą) oraz długoterminowy (przeżycie onkologiczne).

Model obejmuje następujące elementy:

1. Komponent pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU)

W pierwszym etapie zastosowano rozkład beta do modelowania długości pobytu na oddziale intensywnej terapii u pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu (DME). Pacjenci z DME są rozdzielani zgodnie z tym rozkładem do grupy leczonej w ICU, a następnie przechodzą do dalszej części modelu. Czas powrotu do zdrowia oraz moment rozpoczęcia dializoterapii szacowano oddzielnie dla ramienia Voraxaze oraz dla komparatora.

2. Model Markowa dla leczenia dializą

Po etapie ICU pacjenci wchodzi do modelu Markowa, rozpoczynając w stanie „Dializa”. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- „Dializa”,
- „Wyleczony”,
- „Lista oczekujących na przeszczep / Dializa ambulatoryjna”,
- „Zgon”.

Model ten odzwierciedla przebieg kliniczny pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami, w tym śmiertelność w trakcie hospitalizacji i dializoterapii.

3. Model przetrwania partycjonowanego (PartSA)

Pacjenci, którzy przeżyją epizod DME, przechodzą do modelu partycjonowanej analizy przeżycia (ang. *Partitioned Survival Analysis*).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne wykorzystane w modelu pochodziły z:

- systematycznego przeglądu literatury dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa glukarpidazy,
- odrębnego przeszukiwania dla miar użyteczności,
- ukierunkowanego wyszukiwania krzywych przeżycia (wysoka specyficzność).

Do analizy klinicznej włączono łącznie 15 badań (14 pierwotnych oraz 1 wtórne). Nie zidentyfikowano randomizowanych badań kontrolowanych porównujących GLU ze standardową opieką.

Przeżycie całkowite (OS)

Wykorzystano dane pochodzące z badań: *Sakura 2018* (populacja ALL), *Marina 2016* (kostniakomięsaki), *Bromberg 2019* (PCNSL). *Sakura 2018* było jedynym dostarczającym dane OS dla Id-MTX - nie zawierało bezpośredniego porównania z innymi schematami leczenia. W przypadku pacjentów niekontynuujących HDMTX przyjęto założenia oparte na krzywych Id-MTX z badania *Sakura 2018*. Wykorzystano zdigitalizowane krzywe Kaplana-Meiera.

Przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od choroby (DFS)

Wykorzystano dane pochodzące z badań: *Sakura 2018* (populacja ALL), *Marina 2016* (kostniakomięsaki), *Bromberg 2019* (PCNSL). *Sakura 2018* było jedynym dostarczającym dane PFS dla Id-MTX - nie zawierało bezpośredniego porównania z innymi schematami leczenia. W przypadku pacjentów niekontynuujących HDMTX przyjęto założenia oparte na krzywych Id-MTX z badania *Sakura 2018*. Wykorzystano zdigitalizowane krzywe Kaplana-Meiera.

Długość hospitalizacji i pobytu na OIT (ICU)

Wykorzystano dane pochodzące z *Demiralp 2019* – nierandomizowane badanie typu RWD, baza Medicare (USA, lata 2010–2017). Porównywane grupy: GLU oraz standardowa opieka (BSC). Minimalną długość hospitalizacji przyjęto jako 0,1 dnia (brak wartości minimalnej w publikacji). Maksymalny czas ICU w modelu ustalono na 18,5 dnia (na podstawie górnej granicy różnicy 18,4 dnia – zaokrąglenie).

Prawdopodobieństwo rozpoczęcia dializ po AKI

Wykorzystano dane kliniczne z włączonych badań skuteczności oraz *Demiralp 2019* (pośrednio).

Przyjęte wartości:

- VRX: 0% pacjentów rozpoczyna dializy,
- BSC: 8,3% pacjentów rozpoczyna dializy.

Dializy ambulatoryjne przyjęto jako hemodializa 3 razy w tygodniu. Koszty dializ ambulatoryjnych i szpitalnych przyjęto jako równe.

Śmiertelność w przebiegu DME

Wykorzystano dane z *Demiralp 2019*.

Prawdopodobieństwo wznowienia HDMTX po AKI

Przyjęto na podstawie badań: Steward 2016, zgodnie z którym 25% pacjentów (AKI 3–4) kontynuowało HDMTX oraz Svahn 2016, gdzie 96% populacji pediatrycznej po zastosowaniu karboksypeptydazy G2 wznowiło terapię. W analizie wrażliwości przyjęto zakres 25%–100%.

Uwzględnione koszty

- Koszty leków
Obejmujące koszt glukarpidazy (Voraxaze) rozliczany na podstawie liczby fiolek oraz koszt leczenia w ramach BSC, w tym leukoworyny (LV) i innych elementów standardowej terapii ratunkowej.
- Koszty podania leków

Związane z dożylnym podaniem Voraxaze oraz terapii towarzyszącej w warunkach szpitalnych.

- Koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU)
Obejmujące koszt hospitalizacji w OIT zależny od długości pobytu.
- Koszty hospitalizacji poza ICU
Związane z leczeniem w oddziałach szpitalnych w przebiegu DME.
- Koszty dializoterapii
Obejmujące hemodializę, dializę otrzewnową oraz inne mechaniczne metody usuwania MTX.
- Koszty leczenia nerkozastępczego w fazie przewlekłej
W tym koszty dializy ambulatoryjnej oraz leczenia pacjentów oczekujących na przeszczep.
- Koszty przeszczepienia nerki
Obejmujące procedurę przeszczepową i opiekę okołoperacyjną.
- Koszty stanów zdrowia w modelu Markowa
Koszty przypisane do poszczególnych stanów (Dializa, Wyleczony, Lista oczekujących/Przeszczep, Zgon).
- Koszty monitorowania i diagnostyki
Związane z kontrolą stężenia MTX, parametrów nerkowych i ogólną opieką medyczną w trakcie leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu pochodziły z badań klinicznych wykorzystanych do modelowania (*Sakura 2018, Marina 2016, Bromberg 2019*). Zastosowano dekrement użyteczności dla stanu 'dializa ambulatoryjna' obliczony jako różnica między użytecznością populacji ogólnej a pacjentów po 6 miesiącach terapii nerkozastępczej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS)

Populacja	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Perspektywa płatnika				
Pediatryczna	ALL			
Pediatryczna	Kostniakomięsak			
Pediatryczna	PCNSL			
Dorośli	ALL			
Dorośli	Kostniakomięsak			
Dorośli	PCNSL			
Perspektywa wspólna				
Pediatryczna	ALL			
Pediatryczna	Kostniakomięsak			
Pediatryczna	PCNSL			
Dorośli	ALL			
Dorośli	Kostniakomięsak			
Dorośli	PCNSL			

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej (z RSS)

Populacja	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Perspektywa płatnika				

Populacja	Choroba	Koszt inkrementalny (PLN)	QALYs inkrementalne	ICUR (PLN/QALY)
Pediatryczna	ALL			
Pediatryczna	Kostniakomięsak			
Pediatryczna	PCNSL			
Dorośli	ALL			
Dorośli	Kostniakomięsak			
Dorośli	PCNSL			
Perspektywa wspólna				
Pediatryczna	ALL			
Pediatryczna	Kostniakomięsak			
Pediatryczna	PCNSL			
Dorośli	ALL			
Dorośli	Kostniakomięsak			
Dorośli	PCNSL			

6

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na brak badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13. Ust. 3 Ustawy o Refundacji. Ze względu na charakter porównania – technologia wnioskowana jest dodaną do technologii opcjonalnej – cena, przy której koszt stosowania technologii opcjonalnej jest nie wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej nie istnieje.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy progowej (bez RSS)

Populacja	Choroba	CZN progowa (PLN)
Perspektywa płatnika		
Pediatryczna	ALL	
Pediatryczna	Kostniakomięsak	
Pediatryczna	PCNSL	
Dorośli	ALL	
Dorośli	Kostniakomięsak	
Dorośli	PCNSL	
Perspektywa wspólna		
Pediatryczna	ALL	
Pediatryczna	Kostniakomięsak	
Pediatryczna	PCNSL	
Dorośli	ALL	
Dorośli	Kostniakomięsak	
Dorośli	PCNSL	

⁶ 244 821 PLN

Tabela 19. Wyniki analizy progowej (z RSS)

Populacja	Choroba	CZN progowa (PLN)
Perspektywa płatnika		
Pediatryczna	ALL	
Pediatryczna	Kostniakomięsak	
Pediatryczna	PCNSL	
Dorośli	ALL	
Dorośli	Kostniakomięsak	
Dorośli	PCNSL	
Perspektywa wspólna		
Pediatryczna	ALL	
Pediatryczna	Kostniakomięsak	
Pediatryczna	PCNSL	
Dorośli	ALL	
Dorośli	Kostniakomięsak	
Dorośli	PCNSL	

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości



Tabela 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

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

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie ekonomicznej szereg kluczowych parametrów:

- Długość pobytu na ICU
- Dane dotyczące śmiertelności szpitalnej
- Dane dotyczące śmiertelności związanej z dializą

oszacowano na podstawie publikacji Demiralp 2019 której wyniki mogą nie być adekwatne dla wnioskowanej (Polskiej) populacji, a mają istotny wpływ na wyniki analiz. Kierunek oraz wielkość niepewności związanej z powyższym jest niemożliwa do oszacowania ze względu na brak alternatywnych źródeł.

Badania wykorzystane w modelowaniu (*Sakura 2018, Marina 2016, Bromberg 2019*) nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Odnosiły się do jednostek chorobowych będących częścią problemu zdrowotnego, jednak dotyczyły terapii technologiami innymi niż wnioskowana i opcjonalne.

Założenie, że wszyscy pacjenci w modelu po 12 miesiącach przechodzą do stanu zgon, wyzdrowieli lub wymagają przeszczepu przyjęto arbitralnie nie opierając go na dowodach naukowych.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę obejmują następujące obszary:

- Ograniczenie populacji modelowanej
Analiza obejmuje wyłącznie trzy wskazania onkologiczne (ALL, PCNSL, kostniakomięsak), natomiast inne populacje potencjalnie leczone wysokimi dawkami metotreksatu nie zostały uwzględnione ze względu na ich marginalny udział i heterogeniczność, co ogranicza uogólnialność wyników.
- Brak bezpośrednich danych długoterminowych dla pacjentów z DME
Długoterminowe przeżycie modelowano na podstawie badań onkologicznych niezwiązanych bezpośrednio z epizodem DME, przyjmując, że po przeżyciu fazy ostrej rokowanie odpowiada populacją z tych badań.
- Ekstrapolacja przeżycia poza okres obserwacji badań
Parametry przeżycia estymowano poprzez dopasowanie rozkładów parametrycznych do zrekonstruowanych krzywych Kaplan-Meiera i ekstrapolowano w 20-letnim horyzoncie, co wiąże się z niepewnością dotyczącą ogona rozkładu.
- Rekonstrukcja danych indywidualnych (IPD) z krzywych KM
Digitalizacja i rekonstrukcja IPD stanowią metodę pośrednią i mogą wprowadzać błąd aproksymacji.
- Ograniczone dane dotyczące jakości życia

W przypadku braku bezpośrednich danych utility dla niektórych stanów (np. dializa ambulatoryjna) zastosowano dane z populacji zbliżonych klinicznie oraz różnicę względem populacji ogólnej, co może ograniczać trafność oszacowań QALY.

- Niepewność parametrów krótkoterminowych

Dane dotyczące długości pobytu w ICU, śmiertelności szpitalnej i odsetka dializ oparto na dostępnych badaniach klinicznych i analizach obserwacyjnych, co może wiązać się z ograniczoną jakością dowodów.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które są możliwe do załagodzenia przeprowadzając obliczenia własne. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2026–2027.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Model BIA ma charakter arkusza kalkulacyjnego (Excel) i obejmuje porównanie dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (BSC) oraz scenariusza nowego (glukarpidaza + BSC).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłych i dzieci (w wieku od 28 dni) z jednym z następujących typów nowotworów: ALL, kostniakomięsak, NHL (w szczególności PCNSL), którzy są leczeni HDMTX i doświadczają DME, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej.

Oszacowania liczebności populacji oparto na:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

W wariancie podstawowym liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia oszacowano [redacted]

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym

- [redacted]
- [redacted]

W scenariuszu nowym:

- [redacted]
- [redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie ponoszone przez płatnika publicznego, w tym:

- koszt glukarpidazy (w programie lekowym),
- koszt chemioterapii,
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem DME,
- koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią,

-
- koszty resekcji guza oraz przeszczepienia allo-HSCT,
 - koszty opieki paliatywnej.

Koszty leków ustalono na podstawie obowiązujących danych refundacyjnych, a wyniki przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		Liczebność populacji	
		I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy, z RSS)

Wiek	Nowotwór	Całkowity koszt inkrementalny [PLN]	Koszt inkrementalny związany z zakupem leków (w tym koszt VRX) [PLN]	Koszt inkrementalny związany z hospitalizacją [PLN]	Koszt inkrementalny związany z realizacją świadczeń [PLN]
I rok					
Populacja pediatryczna	ALL				
	NHL/PCNSL				

Wiek	Nowotwór	Całkowity koszt inkrementalny [PLN]	Koszt inkrementalny związany z zakupem leków (w tym koszt VRX) [PLN]	Koszt inkrementalny związany z hospitalizacją [PLN]	Koszt inkrementalny związany z realizacją świadczeń [PLN]
	Kostniakomięsak				
Populacja dorosłych	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Całkowity koszt w I roku					
II rok					
Populacja pediatryczna	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Populacja dorosłych	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Całkowity koszt w II roku					

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy, bez RSS)

Wiek	Nowotwór	Całkowity koszt inkrementalny [PLN]	Koszt inkrementalny związany z zakupem leków (w tym koszt VRX) [PLN]	Koszt inkrementalny związany z hospitalizacją [PLN]	Koszt inkrementalny związany z realizacją świadczeń [PLN]
I rok					
Populacja pediatryczna	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Populacja dorosłych	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Całkowity koszt w I roku					
II rok					
Populacja pediatryczna	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				
Populacja dorosłych	ALL				
	NHL/PCNSL				
	Kostniakomięsak				

Wiek	Nowotwór	Całkowity koszt inkrementalny [PLN]	Koszt inkrementalny związany z zakupem leków (w tym koszt VRX) [PLN]	Koszt inkrementalny związany z hospitalizacją [PLN]	Koszt inkrementalny związany z realizacją świadczeń [PLN]
Całkowity koszt w II roku					

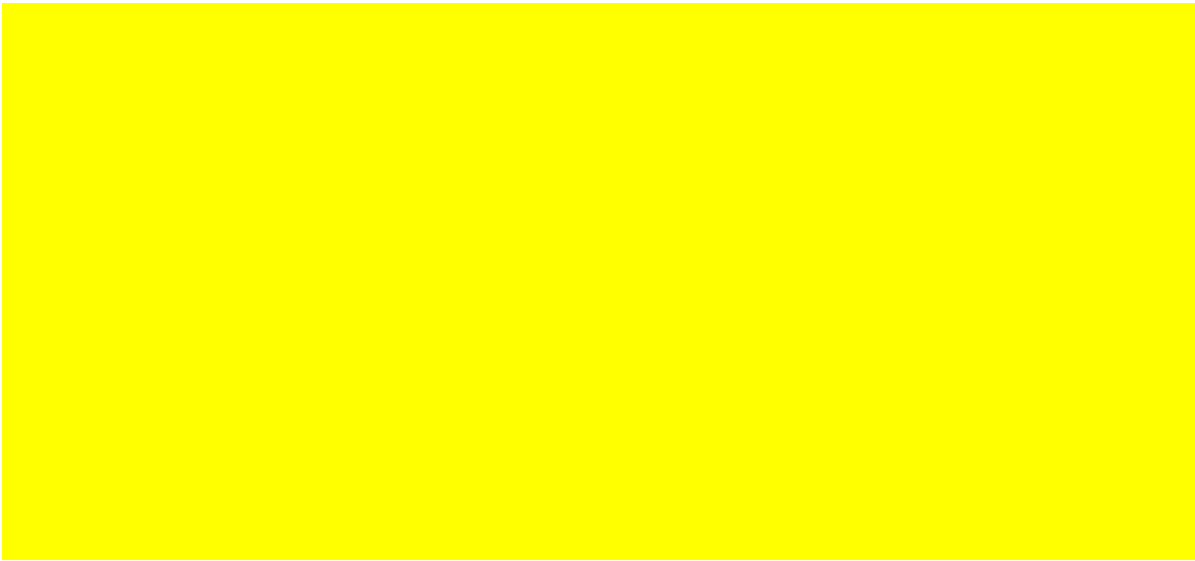
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet.

Tabela 25. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Liczba leczonych pacjentów	Wpływ na budżet [PLN]
RSS, populacja podstawowa		
RSS, populacja minimalna		
RSS, populacja maksymalna		
Brak RSS, populacja podstawowa		
Brak RSS, populacja minimalna		
Brak RSS, populacja maksymalna		



2



3

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantach z RSS przedstawiono na wykresach poniżej.

**4****5****6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę obejmują następujące obszary:

- Nieuwzględnienie części pacjentów otrzymujących HDMTX w innych, rzadziej występujących wskazaniach onkologicznych niż ALL, NHL/PCNSL i kostniakomięsak; pominięte populacje uznano za marginalne i heterogeniczne, jednak ich wyłączenie stanowi ograniczenie metodyczne.
- Uprozczone ujęcie kosztów progresji i końca życia – przyjęto jednorazowy koszt terminalny, obejmujący głównie opiekę paliatywną, bez szczegółowego uwzględnienia dodatkowych hospitalizacji, procedur diagnostycznych i radiologicznych, co może wpływać na oszacowanie kosztów.
- Ograniczona dostępność danych dotyczących przeżycia (OS, PFS); w części wskazań konieczne było wykorzystanie danych z pojedynczych badań oraz przyjęcie dodatkowych założeń modelowych, co zwiększa niepewność wyników.
- Konieczność przyjęcia założeń dotyczących odsetka pacjentów kontynuujących leczenie HDMTX po epizodzie DME; w praktyce klinicznej rzeczywiste decyzje terapeutyczne mogą odbiegać od przyjętych w modelu.
- Założenie rozliczania kosztu glukarpidazy na podstawie pełnych fiolek, z zaokrągleniem zapotrzebowania; w rzeczywistości, przy dużym zróżnicowaniu masy ciała (dzieci i dorośli) oraz niewielkiej populacji, rzeczywiste zużycie może istotnie się różnić od przyjętego w modelu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz KW w dziedzinie farmakologii klinicznej nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazała, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego powinny uwzględniać stężenie MTX w osoczu wskazujące na opóźnioną eliminację MTX lub pacjentów zagrożonych toksycznym działaniem MTX. KW podkreśliła, że obecne zapisy w zakresie kryteriów wyłączenia oraz badań przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym są niezrozumiałe. KW zaznaczyła, że wskazane badania diagnostyczne stanowią element rutynowych, standardowych protokołów podania HDMTX i nie muszą być dodatkowo realizowane w procesie kwalifikacji do programu lekowego. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przygotował analizę wykonalności programu lekowego (AW, szczegóły poniżej) i zaproponowane przez wnioskodawcę zmodyfikowane zapisy programu lekowego odpowiadają na zgłoszoną uwagę w zakresie badań przy kwalifikacji.

Mając na uwadze, że zlecenie MZ obejmowało również prośbę o zajęcie stanowiska w zakresie kategorii dostępności refundacyjnej wnioskowanej technologii, jednym z pytań skierowanych do ekspertów było zajęcie stanowiska w tym zakresie. Należy wskazać, że wątpliwości związane z kategorią dostępności refundacyjnej Voraxaze wynikają z faktu, iż optymalny czas podania leku wynosi 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX.

Tylko prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazała, że program lekowy wydaje się najbardziej adekwatnym rozwiązaniem. KK i KW wskazali, że program lekowy nie jest optymalnym rozwiązaniem. KK wskazuje, że preferowany sposób rozliczenia to katalog chemioterapii. KW nie wskazuje jaki sposób finansowania jest optymalny, ale odnosi się do cech, którymi powinien się charakteryzować, tj. powiązanie z programami terapeutycznymi lub świadczeniami obejmującymi stosowanie HDMTX oraz jednoznaczne określenie kryteriów użycia, monitorowanie liczby podań oraz kontrola efektów klinicznych. Eksperti podkreślają, że program lekowy powinien mieć konstrukcję możliwie prostą organizacyjnie, tak aby wymogi formalne nie opóźniały podania leku w sytuacji nagłej.

Prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazuje, że finansowania GLU w ramach chemioterapii jest formalnie możliwe, ale jest ono mniej korzystne z punktu widzenia zapewnienia dedykowanego finansowania bardzo kosztownej terapii ratunkowej oraz mniej precyzyjne pod względem warunków kwalifikacji i monitorowania. Natomiast finansowanie GLU w ramach świadczeń gwarantowanych lub jako świadczenie do sumowania wiąże się z koniecznością dokonywania wyborów pomiędzy zastosowaniem bardzo kosztownej terapii jednostkowej a zapewnieniem ciągłości świadczeń i utrzymaniem zasobów kadrowych, co może prowadzić do nierówności w dostępie do GLU w zależności od sytuacji finansowej szpitala.

Szczegółowe opinie ekspertów w zakresie kategorii dostępności refundacyjnej Voraxaze przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Opinie ankietowanych ekspertów w zakresie kategorii dostępności refundacyjnej Voraxaze

Ekspert	Opinia
Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr. hab. n. med. Jan Romana Styczyńskiego	Glukarpidaza powinna być finansowana. Ze względu na bardzo krótki czas na podjęcie decyzji, preferowany sposób rozliczenia to katalog chemioterapii , jednak rozliczenie w ramach programu lekowego jest też możliwą opcją .
Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej – prof. dr. hab. n. med. Grzegorz Grześk	Ze względu na ratunkowy charakter terapii, konieczność bardzo szybkiego podania leku oraz ścisły związek wskazania z leczeniem wysokimi dawkami metotreksatu, finansowanie glukarpidazy wyłącznie w klasycznej formule programu lekowego może nie być rozwiązaniem optymalnym organizacyjnie . W mojej ocenie technologia ta powinna być dostępna w sposób możliwie najściślej powiązany z programami terapeutycznymi lub świadczeniami obejmującymi stosowanie wysokodawkowego metotreksatu, tak aby możliwość jej użycia była „zaszyta” w ośrodkach prowadzących takie leczenie. Takie rozwiązanie mogłoby skrócić czas dostępu do terapii, co w tym wskazaniu ma znaczenie krytyczne, ułatwić organizację leczenia i zapewnić stosowanie leku przez personel posiadający doświadczenie w monitorowaniu stężeń metotreksatu, leczeniu toksyczności oraz prowadzeniu intensywnej terapii wspomagającej. Jednocześnie, z punktu widzenia nadzoru nad leczeniem, zasadna jest taka forma finansowania, która pozwoli na jednoznaczne określenie kryteriów użycia, monitorowanie liczby podań oraz kontrolę efektów klinicznych. Jeżeli jednak z przyczyn formalnych finansowanie w ramach programu

Ekspert	Opinia
	lekowego miałyby zostać utrzymane, program ten powinien mieć możliwie prostą konstrukcję i nie może powodować opóźnień dostępu do terapii ratunkowej.
Prof. dr. hab. n. med. Walentyna Balwierz	Najbardziej adekwatnym rozwiązaniem wydaje się program lekowy, ponieważ zapewnia on odrębny reżim finansowania, możliwość określenia precyzyjnych kryteriów stosowania, koncentrację terapii w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie oraz narzędzia monitorowania i kontroli leczenia. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku glukarpidazy program lekowy powinien mieć konstrukcję możliwie prostą organizacyjnie, tak aby wymogi formalne nie opóźniały podania leku w sytuacji nagłej. Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii można uznać za rozwiązanie formalnie możliwe, jednak byłoby ono mniej korzystne z punktu widzenia zapewnienia dedykowanego finansowania bardzo kosztownej terapii ratunkowej oraz mniej precyzyjne pod względem warunków kwalifikacji i monitorowania. Finansowanie glukarpidazy w ramach katalogu chemioterapii wiązałoby się z istotnym ryzykiem konkurencji o ograniczone środki finansowe pomiędzy pacjentami wymagającymi standardowego leczenia onkologicznego a pacjentami wymagającymi zastosowania terapii ratunkowej. Finansowanie glukarpidazy w ramach świadczeń gwarantowanych lub jako świadczenie do sumowania prowadzi do bezpośredniej konkurencji pomiędzy kosztami farmakoterapii a kosztami funkcjonowania szpitala, w tym wynagrodzeniami personelu i kosztami stałymi. Lek byłby finansowany z tego samego ograniczonego budżetu, co bieżąca działalność oddziału. W praktyce oznacza to konieczność dokonywania wyborów pomiędzy zastosowaniem bardzo kosztownej terapii jednostkowej a zapewnieniem ciągłości świadczeń i utrzymaniem zasobów kadrowych. Może to ograniczać gotowość ośrodków do utrzymywania leku w natychmiastowej dostępności oraz prowadzić do nierówności w dostępie zależnych od sytuacji finansowej szpitala.

Uwagi analityków Agencji

Należy zauważyć, iż obecne zapisy programu lekowego nie definiują jednoznacznie jednostki chorobowej dla której dedykowany jest program lekowy, a jedynie stan kliniczny, w którym występuje konieczność podania leku. Co więcej, obecne zapisy w programie lekowym, a także analizy dostarczone przez wnioskodawcę nie są spójne w zakresie wnioskowanego stanu klinicznego. Nazwa⁷ oraz kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazują na stan kliniczny opóźnionej eliminacji metotreksatu. Natomiast opis zawarty w programie lekowym („lub zagrożonych toksycznością metotreksatu spowodowanej znacznym pogorszeniem czynności nerek”), a także załączone analizy wskazują dodatkowo na stan kliniczny ryzyka toksyczności MTX związanego z zaburzeniami czynności nerek w przebiegu terapii HDMTX. Kryteria kwalifikacji nie odnoszą się do ww. stanu klinicznego, w tym nie odnoszą się do oceny funkcji nerek. W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące populację pacjentów otrzymujących leczenie Voraxaze w ramach programu lekowego. W przypadku pozostawienia zapisu uwzględniającego pacjentów zagrożonych toksycznością MTX z powodu pogorszenia czynności nerek, należy doprecyzować kryteria kwalifikacji, tak aby uwzględniały omawianą populację.

W zapisach programu lekowego powiązano eliminację MTX z leczeniem leukoworyną („opóźniona eliminacja metotreksatu (...) pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu”), tymczasem leukoworyna nie usuwa metotreksatu z osocza. Co więcej, zapis w obecnej formie: „pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu);” wskazuje, że obligatoryjnym elementem leczenia jest wyłącznie leukoworyna, tymczasem standardowe postępowanie nie ogranicza się do leukoworyny, ale obejmuje także intensywną płynoterapię oraz alkalizację. W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące i porządkujące informacje na temat standardowej terapii.

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie HPLC. 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. Także w programie lekowym wskazano, że do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie HPLC. Analitycy Agencji wskazują na możliwość rozważenia uzupełnienia dokumentu o informację dotyczącą postępowania w sytuacji braku dostępu do HPLC, celem zapewnienia jednolitego podejścia do dalszego leczenia (w tym dostosowania dawki leukoworyny) oraz do monitorowania bezpieczeństwa leczenia.

⁷ „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”. ICD-10: T45.1 – zatrucie lekami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi.

Analiza wykonalności programu lekowego

Wnioskodawca wraz z uzupełnieniem analiz względem stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności, dostarczył analizę wykonalności programu lekowego (AW). Zawarł w niej m.in. proponowane modyfikacje zapisów programu lekowego przekazanego przez MZ do oceny przez AOTMiT, w opinii wnioskodawcy zapewniające wdrażalność organizacyjną i możliwość skutecznego rozpoczęcia leczenia w oknie czasowym 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX. Wnioskodawca wskazuje na zasadność rozważenia dwóch modyfikacji organizacyjnych, których szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 28. Zapisy uzgodnionego programu lekowego dotyczącego Voraxaze i proponowane przez wnioskodawcę modyfikacje tego programu

Projekt nowego programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”	Proponowane przez wnioskodawcę modyfikacje programu lekowego
<u>Badania przy kwalifikacji</u> 1) oznaczenie stężenia MTX w osoczu 24 godziny od rozpoczęcia wlewu wysokodawkowego MTX; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny. Istnieje możliwość fałszywie podwyższonego stężenia MTX w osoczu podczas lub krótko po zakończeniu infuzji wysokodawkowanego metotreksatu (HDMTX). Jeśli stężenie MTX w osoczu jest podwyższone, ale stężenie kreatyniny w surowicy jest prawidłowe, pomiar należy powtórzyć, pobierając nową próbkę.	<u>Badania przy kwalifikacji</u> Kwalifikacja do programu realizowana jest w oparciu o wyniki badań diagnostycznych realizowanych w ramach stosowanego protokołu klinicznego leczenia wysokodawkowym MTX, obejmujące: 1) oznaczenie stężenia MTX w osoczu; 2) morfologię krwi, 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.
<u>Kryteria wyłączenia</u> 1) wystąpienie ciężkiej nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiającej kontynuację leczenia; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 3) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego.	<u>Kryteria wyłączenia</u> 1) wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą po jego wcześniejszym podaniu. 2) udokumentowany brak skuteczności leczenia choroby podstawowej, celem uniknięcia terapii uporczywej.

Wnioskodawca wskazuje, że wymagane badania przy kwalifikacji są rutynowym elementem leczenia HDMTX, a nie odrębnym etapem diagnostycznym, wobec czego proponowana zmiana ma charakter doprecyzowujący, eliminuje ryzyko błędnej interpretacji, upraszcza kwalifikację pacjentów i nie wpływa na bezpieczeństwo ani monitorowanie terapii. W zakresie kryteriów wyłączenia z programu lekowego, wnioskodawca zaznacza, że proponowana zmiana dostosowuje kryteria wyłączenia do jednorazowego, interwencyjnego charakteru terapii poprzez eliminację zapisów właściwych dla terapii przewlekłych oraz ograniczenie ich do przesłanek klinicznie jednoznacznych (ciężka nadwrażliwość, brak skuteczności leczenia podstawowego)

Szczegółowe informacje dotyczące proponowanych modyfikacji zapisów programu lekowego znajdują się w rozdz. 4. AW wnioskodawcy.

Jednocześnie wnioskodawca odnosi się do dostępności logistycznej Voraxaze i możliwości jego szybkiego dostarczenia do szpitala wskazując, że sieć dystrybucji zapewniona przez SERB, zapewnia dostarczenie produktu leczniczego w ciągu kilkunastu godzin do każdego szpitala na terenie Polski, co potwierdza dostępność produktu leczniczego w momencie jego zapotrzebowania.

Wnioskodawca wskazuje na ryzyko pozornej, teoretycznej dostępności do leczenia w sytuacji finansowania Voraxaze w ramach chemioterapii lub świadczeń do sumowania. W swojej argumentacji wskazuje, że „w przypadku finansowania leku Voraxaze w ramach budżetu na chemioterapię istotną barierą stanowi ryzyko wyczerpania kontraktu przeznaczonego dla szerokiej populacji pacjentów onkologicznych wskutek jednostkowego finansowania leczenia ultrazadkowego, o wysokim koszcie. Z kolei finansowanie w ramach budżetu świadczeń szpitalnych prowadziłoby do konieczności pokrycia kosztów produktu leczniczego kosztem środków przeznaczonych na utrzymanie infrastruktury oraz finansowanie personelu”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Voraxaze, glucarpidasum, glucarpidase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- jedną rekomendację pozytywną (HAS 2022),
- jedną rekomendację G-BA mówiącą o braku możliwości ilościowego oszacowania efektu dodatkowej korzyści klinicznej GLU (G-BA 2022),
- informację o braku oceny HTA w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) w związku z planowaną aktualizacją polityki leczenia GLU przez NHS England,
- komunikat NHS England wskazujący, że GLU będzie finansowana w publicznym systemie ochrony zdrowia (NHS England 2024).

W pozytywnej rekomendacji zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, szybką i klinicznie istotną redukcję toksycznych stężeń MTX oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, mimo danych pochodzących z jednoramiennych, nierandomizowanych badań obejmujących niewielką liczbę pacjentów, charakteryzujących się heterogenicznością protokołów i brakiem długoterminowych obserwacji (HAS 2022). G-BA wskazuje na istnienie dodatkowej korzyści klinicznej GLU, lecz ze względu na brak danych porównawczych i wysoką niepewność dowodów naukowych uznał, nie można ilościowo określić wielkości dodatkowej korzyści klinicznej (G-BA 2022). W zaktualizowanej polityce dotyczącej stosowania GLU w ramach NHS England podkreśla się, że lek ten stanowi leczenie ratunkowe w przypadku toksycznych stężeń MTX u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX i istotnym pogorszeniem czynności nerek (co najmniej 1,5-krotność górnej granicy normy lub występowanie oligurii), pomimo zastosowania wszystkich standardowych metod wspomagających (NHS England 2024).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Voraxaze (glukarpidaza)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2022 (Haute Autorité de Santé) Francja	Voraxaze (glukarpidaza): zmniejszanie toksycznego stężenia MTX w osoczu u dorosłych i dzieci z opóźnioną eliminacją MTX lub ryzykiem jego toksyczności.	Rekomendacja pozytywna • We wszystkich przypadkach stosowania wysokich dawek metotreksatu konieczne jest wspomaganie jego eliminacji poprzez intensywne nawodnienie, odstawienie leków mogących zmniejszać klirens MTX (niesteroidowe leki przeciwzapalne, penicylina i jej pochodne, salicylany, probenecyd, gemfibrozyl, trimetoprim-sulfametoksazol, amfoterycyna, aminoglikozydy, inhibitory pompy protonowej), alkalizację moczu oraz ściśle monitorowanie funkcji nerek i stężenia MTX w osoczu. • Zaleca się podawanie kwasu folinowego (folinianu wapnia lub lewofolinianu), który działa poprzez wypieranie MTX z wnętrza komórek do krwi oraz pomaga odbudować obniżone wewnątrzkomórkowe zasoby folianów. Leczenie to należy rozpocząć 24–36 godzin po podaniu MTX-HD i kontynuować do całkowitej eliminacji MTX. Schemat

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		dawkowania w dużym stopniu zależy od dawki MTX, czynności nerek pacjenta oraz stężenia MTX w osoczu. Należy jednak zauważyć, że leczenie kwasem folinowym jest mniej skuteczne przy wysokich stężeniach MTX ($> 10 \mu\text{mol/L}$ przez ≥ 48 godzin), co wymaga zwiększenia dawki. Jednocześnie maksymalna dawka możliwa do zastosowania jest ograniczona ze względu na wysoką zawartość wapnia, która może prowadzić do zaburzeń kardiologicznych i neurologicznych. - Ostatecznie można rozważyć metody dializoterapii. Standardowa hemodializa i dializa otrzewnowa nie wykazały skuteczności w eliminacji MTX. Hemodializa wysokoprzepływowa, hemoperfuzja oraz przerywana hemodializa z użyciem dializatora wysokoprzepływowego wykazały skuteczność w zwiększaniu klirensu MTX. Metody te nie stanowią jednak optymalnego rozwiązania ze względu na właściwości farmakokinetyczne MTX, które wiążą się z ryzykiem ponownego wzrostu jego stężenia (ang. <i>rebound</i>) stężenia MTX. <u>Rola produktu leczniczego w ścieżce terapeutycznej</u> VORAXAZE (glukarpidaza) jest leczeniem ratunkowym stosowanym w celu zmniejszenia toksycznych stężeń metotreksatu u pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych jego toksycznością, definiowaną jako zaburzenie czynności nerek lub dowody na opóźnioną eliminację MTX. <u>Jeśli glukarpidaza nie jest dostępna:</u> - leczenie kwasem folinowym pozostaje najlepszą opcją, o ile zostanie wdrożone w ciągu 60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX-HD; - w przypadku wysokich stężeń MTX można rozważyć niektóre metody dializoterapii, pod warunkiem, że oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. <u>Korzyść dla zdrowia publicznego</u> Biorąc pod uwagę: - powagę analizowanej sytuacji klinicznej (stan bezpośredniego zagrożenia życia) oraz jej niską częstość występowania; - bardzo ograniczone zaspokojenie potrzeby zdrowotnej przez nieliczne dostępne alternatywy oraz ograniczenia i ryzyko związane z ich stosowaniem; - oraz braku oczekiwanego wpływu na organizację opieki zdrowotnej; uznaje się, że VORAXAZE (glukarpidaza) prawdopodobnie nie będzie mieć dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe elementy, uznano, że korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania VORAXAZE (glukarpidazy) jest znacząca/istotna we wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komitet wydaje pozytywną opinię dotyczącą włączenia produktu VORAXAZE (glukarpidaza) do szpitalnej listy leków refundowanych, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem i dawkowaniem. <u>Uwzględniając:</u> - wyniki skuteczności pochodzące z czterech nierandomizowanych, niekontrolowanych, otwartych badań stosowania w procedurze <i>compassionate use</i>* (badania 001, 002, 003 i 006), a także przeprowadzoną analizę zbiorczą, wskazujące na skuteczność glukarpidazy w zakresie szybkiego obniżania stężeń metotreksatu u większości pacjentów oraz poprawę czynności nerek; <u>ale jednocześnie biorąc pod uwagę:</u> - ograniczenia tych badań, wpływające na interpretację wyników i ocenę wielkości efektu, w szczególności małą liczbę pacjentów, liczne brakujące dane oraz dużą heterogeniczność między badaniami (zwłaszcza w zakresie kryteriów włączenia, definicji opóźnionej eliminacji MTX, sposobu podania glukarpidazy i dopuszczonych terapii towarzyszących); - niewielką liczbę pacjentów w niektórych badaniach, zwłaszcza w populacji pediatrycznej; - trudny do jednoznacznej oceny profil bezpieczeństwa ze względu na liczne zdarzenia niepożądane związane z chorobą nowotworową i/lub toksycznością MTX, choć ogólnie uznany za akceptowalny w kontekście sytuacji stanowiących zagrożenie życia; - brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ze względu na krótki okres obserwacji w przedstawionych badaniach klinicznych; Komitet uznaje, że VORAXAZE (glukarpidaza) zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną (CAV IV) w ścieżce leczenia toksyczności związanej z metotreksatem u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX lub zagrożonych jego toksycznością. CAV (ang. <i>Clinical Added Value</i>) dodatkowa wartość kliniczna, stopień postępu terapeutycznego, jaki dany lek wnosi w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Skala CAV obejmuje pięć poziomów dodatkowej wartości klinicznej: CAV I – znacząca, CAV II – istotna, CAV III – umiarkowana, CAV IV – niewielka, CAV V – brak.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<i>Data wydania rekomendacji: 20 lipca 2022 r.</i>
G-BA 2022 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Glukarpidaza u dorosłych, młodzieży i dzieci od 28. dnia życia z opóźnioną eliminacją MTX lub gdy istnieje ryzyko toksyczności MTX.	Ocena dodatkowej korzyści klinicznej W procesie oceny glukarpidazy uwzględniono pięć prospektywnych, otwartych, nierandomizowanych, jednoramiennych badań: PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006 oraz PR001-CLN-017. Badania obejmowały pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub z ryzykiem toksyczności MTX, zgodnie z warunkami określonymi w ChPL. Dane przedstawione w badaniach dotyczą śmiertelności, wybranych parametrów chorobowości (głównie zmian stężenia MTX w osoczu) oraz profilu bezpieczeństwa, natomiast nie zebrano danych dotyczących jakości życia, a informacje dotyczące śmiertelności dostępne są jedynie w krótkim okresie (do 30 dni po podaniu glukarpidazy), bez wiarygodnych danych o długoterminowej obserwacji. Ze względu na jednoramienny charakter badań, brak grupy kontrolnej oraz wysokie ryzyko stronniczości wynikające z projektu klinicznego, nie jest możliwe przeprowadzenie oceny porównawczej względem alternatywnych metod leczenia. W konsekwencji nie można ilościowo określić wielkości dodatkowej korzyści klinicznej. Na podstawie dostępnych dowodów G-BA stwierdza, że glukarpidaza wykazuje potencjalnie korzystny wpływ w obniżaniu toksycznych stężeń metotreksatu u dorosłych, młodzieży i dzieci od 28. dnia życia z opóźnioną eliminacją MTX lub ryzykiem toksyczności MTX. Jednak ze względu na ograniczoną jakość danych naukowych, ich nieporównawczy charakter oraz brak możliwości ilościowej oceny efektu klinicznego, wielkość tej korzyści nie może zostać oszacowana. W ramach procedury wczesnej oceny technologii medycznych opracowano raport IQWiG z 2022 r., który z uwagi na status leku sierocznego nie obejmował oceny skuteczności klinicznej ani porównania z odpowiednią terapią porównawczą, ograniczając analizę do oszacowania liczby pacjentów oraz kosztów terapii. <i>Data wydania rekomendacji: 6 października 2022 r.</i>

Wykaz skrótów: ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; G-BA, *Gemeinsame Bundesausschuss*; GLU, glukarpidaza; MTX, metotreksat;

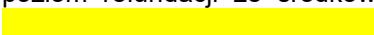
*Compassionate Use tłumaczone jako „humanitarne stosowanie” lub „akt miłosierdzia” to opcja leczenia, która pozwala na użycie leku, który nie jest jeszcze dopuszczony do obrotu w danym kraju.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Belgia	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Bulgaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Holandia	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Irlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	W celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Voraxaze jest finansowany (stan na 31.07.2025 r.) w ośmiu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi  a refundowane wskazanie jest zgodne z ChPL.  Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, 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, HTA FORMEDIS Sp. z o. o., Wersja 3.0, Poznań, marzec 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, 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, HTA FORMEDIS Sp. z o. o., Wersja 3.0, Poznań, marzec 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, 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, HTA FORMEDIS Sp. z o. o., Wersja 4.0, Poznań, marzec 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, 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, HTA FORMEDIS Sp. z o. o., Wersja 3.0, Poznań, marzec 2026.
Analiza wykonalności programu lekowego (AW)	Analiza Wykonalności Programu Lekowego, 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, HTA FORMEDIS Sp. z o. o., Wersja 1.0, Poznań, marzec 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 27 lutego 2026 r. znak DOWM.4131.4.2026.3.MCz – lek Voraxaze (glucarpidasum), zlecenie nr 13/2026 w BIP AOTMiT.
Badania pierwotne i wtórne	
Buchen 2005	Buchen S et al., 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.
Cavone 2014	Cavone JL et al., Glucarpidase Intervention for Delayed Methotrexate Clearance. Ann Pharmacother. 2014 Jul;48(7):897-907. doi: 10.1177/1060028014526159. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24742398.
Christensen 2012	Christensen AM et al., 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.
Demiralp 2019	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 Feb 7;11:129-144. doi: 10.2147/CEOR.S188786. PMID: 30799942; PMCID: PMC6370073.
Garcia 2018	Garcia H et al., 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.
Gupta 2025	Gupta S et al., Glucarpidase for treatment of high-dose methotrexate toxicity. Blood 2025; 145 (17): 1858–1869.
Janeway 2023	Janeway KA 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. Pediatr Blood Cancer. 2023 Jun 27:e30506. doi: 10.1002/pbc.30506. Epub ahead of print. PMID: 37369988.
Krause 2002	Krause AS et al., 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.
Medrano 2021	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 Apr;62(4):846-853. doi: 10.1080/10428194.2020.1846733. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33179543.
Ogawa 2024	Ogawa A et al., 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.

Schwartz 2007	Schwartz S et al., Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. <i>Oncologist</i> . 2007 Nov;12(11):1299-308. doi: 10.1634/theoncologist.12-11-1299. PMID: 18055849.
Scott 2015	Scott JR et al., 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.
Svahn 2016	Svahn T et al., 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;64:e26395. DOI: 10.1111/pbc.26395.
Vila 2023	Vila R, et al., Use of glucarpidase (carboxypeptidase-G2) in pediatric cancer patients: 11-year experience of a tertiary center. <i>EJHaem</i> . 2023 Sep 27;4(4):1052-1058. doi: 10.1002/jha2.799. PMID: 38024601; PMCID: PMC10660123.
Widemann 1997	Widemann BC et al., Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. <i>J Clin Oncol</i> . 1997 May;15(5):2125-34. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2125. PMID: 9164227.
Widemann 2010	Widemann BC et al., Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Sep 1;28(25):3979-86. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4540. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679598; PMCID: PMC2940396.
Widemann 2014	Widemann BC et al., Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. <i>Pharmacotherapy</i> . 2014 May;34(5):427-39. doi: 10.1002/phar.1360. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24132809; PMCID: PMC3990659.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HAS 2022	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 20 JULY 2022 glucarpidase VORAXAZE 1,000 units powder for solution for injection First assessment https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/voraxaze_200722_summary_ct19744_en.pdf [data dostępu: 01.04.2026].
G-BA 2022	zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX Plasmakonzentrationen; ab einem Alter von 28 Tagen) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8873/2022-10-06_AM-RL-XII_Glucarpidase_D-806_TrG.pdf [data dostępu: 01.04.2026].
IQWiG 2022	Glucarpidase (toxische MTXPlasmakonzentrationen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5663/2022-04-15_Bewertung_Therapiekosten_Patientenzahlen-IQWiG_Glucarpidase_D-806.pdf [data dostępu: 01.04.2026].
NICE 2022	Glucarpidase for reducing toxic plasma methotrexate levels in people aged 28 days and over [TSID10761] https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta11032 [data dostępu: 01.04.2026].
NHS England 2024	Clinical commissioning policy: Glucarpidase for the urgent treatment of methotrexate – induced renal dysfunction https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/glucarpidase-update-post-license-v1.10.1.docx [data dostępu: 01.04.2026].
NCCN v1.2026 B-Cell Lymphomas	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
NCCN v1.2026 Pediatric ALL	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
NCCN v2.2026 Bone Cancer	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer. Version 2.2026. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
NCCN v2.2025 ALL (AYA and Adult)	National Comprehensive Cancer Network. CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
NCCN v2.2025 Pediatric AMBCL	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas. Version 2.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.
NCCN v3.2025 CNSC	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 3.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.

Italian expert consensus Peccatori 2025	Peccatori N et al., Italian expert consensus recommendations for the safe administration of high-dose methotrexate in children with cancer and for the use of glucarpidase to manage delayed methotrexate elimination and/or high-dose methotrexate-induced acute kidney injury. Curr Res Transl Med. 2025 Dec;73(4):103551. doi: 10.1016/j.retram.2025.103551. Epub 2025 Nov 7. PMID: 41270666.
European consensus recommendation 2024	Bielack SS et al., A European consensus recommendation on the management of delayed methotrexate elimination: supportive measures, leucovorin rescue and glucarpidase treatment. J Cancer Res Clin Oncol. 2024 Oct 2;150(10):441. doi: 10.1007/s00432-024-05945-6. PMID: 39356310; PMCID: PMC11446969.
TVCA 2023	Thames Valley Cancer Alliance (TVCA). Glucarpidase for the Treatment of Methotrexate-Induced Renal Dysfunction. Version 2.1. Thames Valley Cancer Alliance / NHS England, January 2023.
Consensus Guideline 2018	Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist. 2018 Jan;23(1):52-61. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0243. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29079637; PMCID: PMC5759822.
Pozostałe publikacje	
AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/fda-adverse-event-monitoring-system-aems-public-dashboard [data dostępu: 30.03.2026].
ChPL Voraxaze	Charakterystyka Produktu Leczniczego Voraxaze (data ostatniej aktualizacji: 05.12.2025), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 30.03.2026].
EPAR Voraxaze	EMA, Public assessment report, Voraxaze, 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 30.03.2026].
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 30.03.2026].
FDA Voraxaze	Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=163702 [data dostępu: 01.04.2026].
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 30.03.2026].