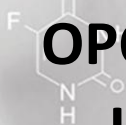




**VORAXAZE® (GLUKARPIDAZA)
W ZMNIEJSZANIU TOKSYCZNYCH STĘŻEŃ
METOTREKSATU W OSOCZU U DOROSŁYCH I
DZIECI (W WIEKU 28 DNI I STARSZYCH) Z
OPÓŹNIONĄ ELIMINACJĄ METOTREKSATU
LUB ZAGROŻONYCH TOKSYCZNOŚCIĄ
METOTREKSATU**



ANALIZA WYKONALNOŚCI PROGRAMU LEKOWEGO

Wersja 1.0

Poznań, marzec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

SERB SAS, spółka utworzona i działająca zgodnie z prawem francuskim

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez SERB SAS.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

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

Spis treści

1. PODSUMOWANIE	1
2. KONTEKST DOKUMENTU	2
3. ANALIZA ZASADNOŚCI WYBORU KATEGORII DOSTĘPNOŚCI – LEK DOSTĘPNY W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO.	3
4. PROPONOWANE MODYFIKACJE ZAPISÓW PROGRAMU LEKOWEGO	5
4.1 MODYFIKACJA ZAPISÓW JASNO WSKAZUJĄCA, ŻE BADANIA PRZY KWALIFIKACJI STANOWIĄ ELEMENT RUTYNOWEJ REALIZACJI PROTOKOŁU KLINICZNEGO PODANIA HDMTX.....	5
4.2 DOPRECYZOWANIE KRYTERIÓW WYŁĄCZENIA DO SPECYFIKI TERAPII STOSOWANEJ W RAMACH JEDNORAZOWEGO PODANIA.....	6
ZAŁĄCZNIK – SKALA KONTRAKTACJI PROGRAMÓW LEKOWYCH W HEMATOLOGII	7

1. Podsumowanie

Opinie i stanowiska przedstawione na etapie postępowania administracyjnego pozwoliły na opracowanie optymalnych zapisów programu lekowego zapewniających wdrażalność organizacyjną i możliwość skutecznego rozpoczęcia leczenia w zdefiniowanym w charakterystyce produktu leczniczego Voraxaze oknie czasowym.

W stosunku do wersji programu lekowego przekazanej do oceny przez AOTMiT zasadne wydaje się rozważenie dwóch istotnych modyfikacji organizacyjnych:

1. doprecyzowanie, że procedura kwalifikacji do programu lekowego nie wymaga przeprowadzania dodatkowych badań – bazuje na wynikach badań diagnostycznych gromadzonych rutynowo w ramach protokołów leczenia HDMTX.
2. doprecyzowanie kryteriów wyłączenia pacjenta z programu poprzez wskazanie: (i) wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą po jego wcześniejszym podaniu oraz (ii) udokumentowanego braku skuteczności leczenia choroby podstawowej, celem uniknięcia terapii uporczywej.

Zmodyfikowany opis program lekowego usuwa przeszkody natury formalnej i zapewnia możliwość skutecznego rozpoczęcia leczenia w oknie czasowym 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX.

Zdefiniowane kryteria kwalifikacji ograniczają zastosowanie glukarpidazy do jednoznacznie określonych, skrajnych stanów klinicznych, wynikających z nieskuteczności standardowego postępowania wspomagającego w zmniejszaniu toksycznych stężeń MTX.

Kategoria dostępności, lek stosowany w ramach programu lekowego, stanowi zasadny, optymalny w kontekście pozostałych opcji finansowania i jedyny realnie skuteczny mechanizm udostępnienia leczenia ciężkiej, szybko rozwijającej się, zagrażającej życiu toksyczności związanej z upośledzoną eliminacją metotreksatu, w ramach systemu publicznego.

Uwzględniając szerokie zastosowanie nowoczesnych terapii lekowych w hematologii, wprowadzenie leczenia lekiem VORAXAZE w ramach programu lekowego nie będzie stanowić bariery w dostępie do leczenia.

Istnieje uzasadnione ryzyko, że finansowanie ultra rzadkiego leczenia farmakologicznego w ramach chemioterapii lub świadczeń do sumowania zapewni wyłącznie pozorną, teoretyczną dostępność do leczenia.

2. Kontekst dokumentu

W toku postępowania administracyjnego dotyczącego objęcia refundacją produktu leczniczego VORAXAZE, do dnia 25.03.2026¹ roku zgromadzony materiał dowodowy obejmował szereg opinii specjalistów klinicznych, opinię Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9.10.2025 r. (znak: NFZ-DGL.442.64.2025, 2025.463015.IWTO) oraz pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 lutego 2026 r. (znak: DOWM.4131.4.2026.2.MS), które wskazywały uwagi merytoryczne i organizacyjne do projektu programu lekowego.

Opinie specjalistów klinicznych oraz Prezesa NFZ zgromadzone na wczesnym etapie postępowania odnosiły się do pierwotnej (załączonej do wniosku) propozycji programu lekowego, która została gruntownie zmodyfikowana na etapie uzgadniania treści programu lekowego poprzez wdrożenie większości postulowanych zmian. Uwagi generalnie wskazują na zasadność wyboru kategorii refundacyjnej oraz wskazania refundacyjnego oraz równocześnie wskazują na konieczność szeregu zmian w zakresie szczegółów organizacyjnych programu lekowego.

Pismo AOTMiT odnosiło się do zmodyfikowanej wersji programu lekowego, przekazanej pismem z dnia 9 stycznia 2026 r. (znak: PLR.4500.1834.2025.24.ZLE) i trafnie podnosi niejednoznaczność zapisów programu w zakresie punktu „Badania przy kwalifikacji”, których literalna interpretacja mogłaby skutkować „uniemożliwieniem włączenia pacjenta w optymalnym oknie czasowym”.

W toku nieformalnych konsultacji z ekspertami klinicznymi przeprowadzonych na etapie przygotowania uzupełnień do analiz zgodnie z pismem AOTMiT z dnia 27 lutego 2026 r. autorzy dokumentacji HTA zidentyfikowali dodatkowe niejednoznaczności w treści programu lekowego dotyczące w szczególności punktu „Kryteria wyłączenia”.

Równocześnie w toku tego procesu uzyskano dodatkowe potwierdzenie zasadności wniosku o objęcie finansowaniem w ramach wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej – lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Niniejszy dokument przedstawia argumenty merytoryczne odnoszące się do zgłoszonych zastrzeżeń oraz zawiera propozycje adekwatnych modyfikacji zapisów programu lekowego. Należy podkreślić, że proponowane zmiany dotyczą wyłącznie aspektów organizacyjnych i wdrożeniowych programu oraz nie wpływają na przedmiot oceny zdefiniowany w ramach schematu PICO.

¹ Dokumentacja udostępniona Wnioskodawcy w ramach systemu SOLR oraz uzyskana w ramach wniosku o udostępnienie akt sprawy nr PLR.4500.1834.2025 dla leku Voraxaze (glucarpidasum)

3. Analiza zasadności wyboru kategorii dostępności – lek dostępny w ramach programu lekowego.

SZCZEGÓŁOWY KONTEKST ZEWNĘTRZNY

W piśmie z dnia 25 lutego 2026 r. (znak: DOWM.4131.4.2026.2.MS) [REDAKTED] podniosła potencjalne problemy logistyczne, wskazując na niewielką populację chorych i ryzyko utrudnionego procesu logistycznego i potencjalnego przeterminowania produktu leczniczego Voraxaze.

W opinii z dnia 3 listopada 2025 r. [REDAKTED] NFZ i AOTMiT wskazali, na inne możliwe ścieżki finansowania technologii, wskazując na możliwość refundacji w ramach katalogu chemioterapii lub ustalenie ceny leku i finansowania w ramach dodatkowego świadczenia np. w ramach katalogu świadczeń do sumowania.

Przedmiotowe opinie dotyczyły pierwotnej wersji programu lekowego.

PRZESŁANKI WNIOSKODAWCY

Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy oraz dodatkowych konsultacji z ekspertami klinicznymi Wnioskodawca przyjmuje i w pełni podziela zasadność przywołanych uwag zgłoszonych na początkowym etapie postępowania.

Pierwotne zapisy programu lekowego zawierały rozwiązania, które mogły negatywnie wpływać na jego wdrażalność – w szczególności w zakresie funkcjonowania zespołu koordynacyjnego oraz nieprecyzyjnych zapisów dotyczących badań diagnostycznych.

Na etapie uzgadniania programu lekowego dokonano gruntownej modyfikacji jego zapisów, uwzględniając większość zgłoszonych postulatów. W niniejszym opracowaniu przedstawiono dodatkowo dwie uzupełniające zmiany, mające na celu dalszą optymalizację treści programu.

Zmodyfikowany opis programu lekowego eliminuje bariery formalne i organizacyjne, umożliwiając skuteczne wdrożenie leczenia w krytycznym oknie czasowym do 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX.

Uwzględniając przedstawione argumenty, Wnioskodawca wyraża opinię, że kategoria dostępności „lek stosowany w ramach programu lekowego” stanowi rozwiązanie zasadne i optymalne w kontekście dostępnych mechanizmów finansowania oraz jedyny realnie skuteczny sposób zapewnienia dostępu do leczenia ciężkiej, szybko postępującej i zagrażającej życiu toksyczności związanej z upośledzoną eliminacją metotreksatu w systemie publicznym.

UZASADNIENIE

Dostępność logistyczna VORAXAZE i ryzyko strat związanych z gospodarką lekiem

Problem logistycznej dostępności leku i możliwość jego szybkiego dostarczenia do szpitala ma charakter kluczowy. Odnosząc się do tych wątpliwości pragnę wskazać, że w latach 2024-2025 lek VORAXAZE był stosowany w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych i onkologicznych, w tym: SPSK 1 w Zabrzu, Szpitalu im. Jonschera w Poznaniu, Szpitalu Dziecięcym WUM w Warszawie oraz WSSD w Olsztynie.

Sieć dystrybucji zapewniona przez SERB, zapewnia dostarczenie produktu leczniczego w ciągu kilkunastu godzin do każdego szpitala na terenie Polski. Przywołana praktyka potwierdza, że procedury

kwalifikacji i logistyki są w stanie zapewnić dostępność produktu leczniczego w momencie jego zapotrzebowania.

Przyjęty mechanizm dystrybucji – zamówienie w kontekście konkretnego pacjenta – usuwa ryzyko strat związanych z procesem gospodarki lekiem na poziomie szpitala.

Ograniczenie mechanizmu finansowania leku w programie lekowym związane z oddzielnym kontraktowaniem

Podniesiony potencjalny problem z kontraktem na program lekowy nie wydaje się istotną barierą w dostępie do leczenia lekiem VORAXAZE. Wynika to z faktu, że w hematologii nowoczesne terapie lekowe są szeroko stosowane w ramach programów lekowych, a podmioty lecznicze realizujące świadczenia w zakresie hematologii, w szczególności szpitale posiadające kontrakt NFZ w tym obszarze leczenia, posiadają co do zasady doświadczenie organizacyjne, kadrowe i kontraktowe w realizacji programów lekowych. Oznacza to, że wdrożenie leczenia lekiem VORAXAZE w ramach programu lekowego będzie opierało się na już funkcjonujących strukturach organizacyjnych i nie powinno stanowić faktycznej przeszkody w zapewnieniu pacjentom dostępu do terapii.

Na potwierdzenie powyższego, zostały przez nas przeanalizowane informacje [szczegóły w załączniku] o kontraktacji programów lekowych przez szpitale posiadające w ramach kontraktu oddział hematologii 46 szpitali [kod NFZ 4070] lub oddział hematologii i onkologii dziecięcej 18 szpitali [kod NFZ 4071]. Oddziały hematologiczne (46 szpitali), spośród 15 przeanalizowanych programów lekowych "hematologicznych" mają średnio zakontraktowane 12 programów lekowych. W przypadku 6 programów "hematologicznych", kontrakt na ich realizację posiada ponad 90% oddziałów.

Potwierdza to, że ze względu na szerokie zastosowanie nowoczesnych terapii lekowych w hematologii, wprowadzenie leczenia lekiem VORAXAZE w ramach programu lekowego nie będzie faktyczną barierą w dostępie do leczenia.

Równocześnie, efekt szerokiej, nieopóźnionej dostępności można uzyskać w sytuacji włączenia leczenia z wykorzystaniem Voraxaze do jednego z aktualnie funkcjonujących i szeroko kontraktowanych programów lekowych, zgodnego z profilem pacjentów w których stosowane są wysokie dawki metotreksatu.

Zasadność alternatywnych mechanizmów finansowania

W toku konsultacji z kierownikami klinik prowadzących leczenie z wykorzystaniem wysokodawkowego MTX uzyskano zgodną opinię, że proponowane alternatywne formy finansowania – mimo ich formalnej wykonalności – zapewniają jedynie dostęp pozorny (teoretyczny) do terapii.

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 ultrazadkiego, 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, co w praktyce ogranicza możliwość jego zastosowania.

W obu wskazanych mechanizmach ryzyko finansowe przekłada się na faktyczną niedostępność terapii dla pacjentów wymagających pilnej interwencji.

W zgodnej opinii konsultowanych ekspertów, program lekowy pozostaje rozwiązaniem optymalnym oraz jedynym realnie skutecznym sposobem zapewnienia dostępu do terapii ciężkiej, szybko postępującej i zagrażającej życiu toksyczności związanej z upośledzoną eliminacją metotreksatu w systemie publicznym.

4. Proponowane modyfikacje zapisów programu lekowego

4.1 Modyfikacja zapisów jasno wskazująca, że badania przy kwalifikacji stanowią element rutynowej realizacji protokołu klinicznego podania HDMTX.

Wersja aktualna	Wersja proponowana
Badania przy kwalifikacji 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.	Badania przy kwalifikacji. 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.

UZASADNIENIE

Proponowana modyfikacja ma charakter doprecyzowujący i porządkujący, bez wpływu na zakres kliniczny kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Jej celem jest jednoznaczne wskazanie, że badania wykorzystywane w procesie kwalifikacji stanowią element rutynowej realizacji protokołów leczenia wysokodawkowym metotreksatem (HDMTX), a nie dodatkowy, odrębny etap diagnostyczny.

W aktualnym brzmieniu zapisów może powstawać interpretacja, że kwalifikacja do programu wymaga wykonania dedykowanego zestawu badań, niezależnie od standardowej ścieżki terapeutycznej. W praktyce klinicznej oznaczenia stężenia metotreksatu w osoczu, parametrów morfologii krwi oraz funkcji nerek (stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny) są integralną częścią monitorowania leczenia HDMTX i są wykonywane rutynowo w ramach obowiązujących protokołów klinicznych.

Proponowane doprecyzowanie:

- + eliminuje potencjalne wątpliwości interpretacyjne, zapobiega powielaniu badań diagnostycznych, upraszcza ścieżkę kwalifikacji pacjenta, zwiększa spójność programu z rzeczywistą praktyką kliniczną, a tym samym przyczynia się do poprawy organizacji procesu leczenia bez zmiany kryteriów kwalifikacji.

Jednocześnie proponowana zmiana nie wpływa na bezpieczeństwo pacjentów ani na jakość monitorowania terapii, ponieważ zakres wymaganych badań pozostaje niezmienny i zgodny ze standardem postępowania w terapii HDMTX.

4.2 Doprecyzowanie kryteriów wyłączenia do specyfiki terapii stosowanej w ramach jednorazowego podania.

Wersja aktualna	Wersja proponowana
Kryteria wyłączenia 1) wystąpienie ciężkiej nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające 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.	Kryteria wyłączenia 1) wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą po jego wcześniejszym podaniu 2) udokumentowany braku skuteczności leczenia choroby podstawowej, celem uniknięcia terapii uporczywej.

UZASADNIENIE

Zmiana dostosowuje kryteria wyłączenia do jednorazowego, interwencyjnego charakteru terapii glukarpidazą poprzez eliminację zapisów właściwych dla terapii przewlekłych oraz ograniczenie ich do przesłanek klinicznie jednoznacznych (nadwrażliwość, brak skuteczności leczenia podstawowego).

Proponowane doprecyzowanie:

- + ogranicza kryteria wyłączenia do sytuacji klinicznie jednoznacznych i bezpośrednio związanych z bezpieczeństwem terapii (ciężka nadwrażliwość),
- + wprowadza element racjonalizacji terapii poprzez wskazanie na konieczność unikania terapii uporczywej, rozumianej jako brak skuteczności leczenia choroby podstawowej pomimo zastosowania HDMTX,
- + zapewnia spójność zapisów programu z rzeczywistą praktyką kliniczną oraz charakterem interwencji ratunkowej, bez wpływu na bezpieczeństwo pacjentów ani na zakres kwalifikowanej populacji.

W konsekwencji zmiana ma charakter porządkujący i doprecyzowujący, zwiększając przejrzystość programu oraz adekwatność kryteriów wyłączenia do modelu terapii.

Załącznik – skala kontraktacji programów lekowych w hematologii

Wykonana analiza dotyczyła kontraktacji programów lekowych przez szpitale posiadające w ramach umowy z NFZ oddział hematologii [kod 4070] – łącznie 46 szpitali – oraz oddział onkologii i hematologii dziecięcej [kod 4071] – łącznie 18 szpitali (stan na XII.2025).

W grupie szpitali posiadających oddział hematologii (4070), spośród 15 przeanalizowanych programów lekowych o profilu hematologicznym, 6 jest zakontraktowanych przez ponad 90% świadczeniodawców. Średnia liczba zakontraktowanych programów w tej grupie wynosi 12 na 15 analizowanych.

Kontraktacja programów lekowych w ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej (4071) pozostaje na nieznacznie niższym poziomie. Dwa najpowszechniej realizowane programy – B.65 oraz B.77 – są zakontraktowane odpowiednio przez 83,3% oraz 77,8% świadczeniodawców.

Jednocześnie należy wskazać, że część szpitali posiada w swojej strukturze oba typy oddziałów (4070 i 4071), co dodatkowo zwiększa potencjał wdrożeniowy programów lekowych w tej grupie świadczeniodawców.

Uzyskane wyniki wskazują na wysoki poziom implementacji programów lekowych w obszarze hematologii. W związku z powszechnym wykorzystaniem nowoczesnych technologii lekowych w tej dziedzinie, mechanizm programu lekowego nie stanowi istotnej bariery w zapewnieniu dostępu do leczenia Voraxaze.

Table 1. Skala kontraktacji programów lekowych „hematologicznych” w ośrodkach hematologicznych [4070]

Program lekowy	Liczba Ośrodków	% zakontraktowanych Ośrodków
B.114	36	78,3%
B.115	31	67,4%
B.12.FM	44	95,7%
B.131	28	60,9%
B.132	21	45,7%
B.14	38	82,6%
B.145	36	78,3%
B.146	43	93,5%
B.149	28	60,9%
B.54	44	95,7%
B.65	36	78,3%
B.66	31	67,4%
B.77	42	91,3%
B.79	45	97,8%
B.81	42	91,3%

Table 2. Skala kontraktacji wybranych programów lekowych „hematologicznych” w ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej [4071]

Program lekowy	Liczba Ośrodków	% zakontraktowanych Ośrodków
B.132	10	55,6%
B.149	12	66,7%
B.65	15	83,3%
B.77	14	77,8%