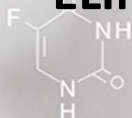


**VORAXAZE® (GLUKARPIDAZA)
W ZMNIEJSZANIU TOKSYCZNYCH STĘŻEŃ
METOTREKSATU W OSOCZU U DOROSŁYCH I DZIECI
(W WIEKU 28 DNI I STARSZYCH) Z OPÓŹNIONĄ
ELIMINACJĄ METOTREKSATU LUB ZAGROŻONYCH
TOKSYCZNOŚCIĄ METOTREKSATU**



ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 4.0

Poznań, marzec 2026

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



WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

SERB SAS, spółka utworzona i działająca zgodnie z prawem francuskim

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez SERB SAS.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

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

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW, DEFINICJI I AKTÓW PRAWNYCH.....	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1 DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ	10
2.2 ETIOLOGIA I PATOGENEZA.....	10
2.3 KLASYFIKACJA	13
2.4 ROZPOZNANIE	15
2.5 OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIA	15
2.6 EPIDEMIOLOGIA	19
2.7 AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE / WYTTCZNE KLINICZNE	21
2.7.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	22
3. INTERWENCJA – VORAXAZE	29
3.1 DAWKOWANIE	30
3.2 REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA PRODUKTU LECZNICZEGO VORAXAZE	31
3.2.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT	31
3.2.2 Rekomendacje refundacyjne organizacji zagranicznych	31
3.2.3 Status refundacji.....	34
3.3 UZASADNIENIE GRUPY LIMITOWEJ DLA LEKU VORAXAZE	36
4. DOBÓR KOMPARATORA.....	37
5. EFEKTY ZDROWOTNE.....	38
6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW.....	40
7. PODEJŚCIE EGALITARNE – IMPLIKACJE STATUSU LEKU SIEROCEGO	42
8. KIERUNEK ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	43
9. PODSUMOWANIE	44
10. SPIS TABEL.....	45
11. SPIS ILUSTRACJI	46
12. BIBLIOGRAFIA.....	47

Wykaz skrótów, definicji i aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	Scoping
BAS	badanie przed i po	before-after study
CEA	analiza efektywności kosztów	Cost Effectiveness Acceptability
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	Summary of Product Characteristics
CMA	analiza minimalizacji kosztów	Cost-Minimization Analysis
CUA	analiza użyteczności kosztów	Cost-Utility Analysis
GDP/PKB	Produkt Krajowy Brutto	Gross Domestic Product
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	Incremental Cost-Utility Ratio
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	National Health Fund
QALY	rok życia skorygowany o jego jakość	Quality-Adjusted Life Year
ULN	górną granicę normy	Upper Limit Of The Norm

Wykaz skrótów dziedzinowych

AKI	ostre uszkodzenie nerek	Acute Kidney Injury
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna	Acute Lymphocytic Leukemia
ATU		Autorisation Temporaire D'utilisation
BSA	powierzchnia ciała pacjenta	Body Surface Area
BSC	najlepszy standard opieki	Best Standard Care
CBC	morfologia krwi	Cell Blood Count
CIR	klinicznie istotna redukcja	Clinically Important Reduction
CPDG2	karboksypeptydaza g2	Carboxypeptidase G2
Cr	kreatynina	creatinine
CRD		Centre For Reviews And Dissemination
DAMPA	kwas 4-deoksy-4-amino-n10-metylo-pteroidowy	4-(N-(2,4-Diamino-6-Pteridinylmethyl)-N-Methylamino)Benzoic Acid
DHFR	reduktaza dihydrofolianowa	Dihydrofolate Reductase
DMARDs	immunosupresyjne leki modyfikujące przebieg choroby	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DME	opóźniona eliminacja mtx	Delayed Methotrexate Elimination
G-BA		Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego	Glomerular Filtration Rate
HAS		Haute Autorité de Santé
HDMTX	wysokie dawki metotreksatu	High-dose Methotrexate
ICU	oddział intensywnej opieki medycznej	Intensive Care Unit
Ig	immunoglobuliny	Immunoglobulins
LDH	dehydrogenaza mleczanowa	Lactate Dehydrogenase
LOS	długość pobytu w szpitalu	Length Of Stay

LV	leukoworyna	leucovorin
MTX	metotreksat	methotrexate
NCCN		National Comprehensive Cancer Network
NHL	chłoniak nieziarniczy	Non-Hodgkin Lymphoma
NICE		National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	Central Nervous System
PCNSL	pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego	Primary central nervous system lymphoma
ROS	reaktywne formy tlenu	Reactive Oxygen Species
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów	Rheumatoid Arthritis
SrCr	stężenie kreatyniny w surowicy	Serum Creatinine Concentration
TVCA		Thames Valley Cancer Alliance
μM/ μmol	mikromol	micromole

Wykaz aktów prawnych przywołanych w dokumencie

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 99).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest określenie schematu PICOS, który obejmuje populację, interwencję, komparator, oceniane efekty zdrowotne oraz metodykę badań. W ramach tej analizy zaprezentowane zostaną aktualne wytyczne postępowania polskich i międzynarodowych stowarzyszeń. Ponadto, przedstawione zostaną kierunki analityczne oraz zakres analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, związane z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza).

APD oraz dalsze analizy dotyczą stosowania glukarpidazy w połączeniu z najlepszym standardem opieki (BSC) u pacjentów, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu). Populację docelową doprecyzowują szczegółowo kryteria włączenia do programu lekowego, w ramach którego ma być dostępna wnioskowana technologia.

W opracowaniu przedstawiono również wyniki przeglądu aktualnych zaleceń klinicznych dotyczących analizowanego stanu zdrowotnego.

Problem zdrowotny

Opóźniona eliminacja metotreksatu (DME) wywołana przez metotreksat w dużych dawkach (HDMTX) stanowi rzadkie, lecz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie leczenia onkologicznego z zastosowaniem wysokodawkowego metotreksatu. Według Orphanet jest to rzadkie zatrucie o częstości występowania 1-9 na 100 000 osób. W warunkach polskich zasadne wydaje się przyjęcie, że DME i AKI po HDMTX stanowią powikłania rzadkie, lecz obciążone ryzykiem ciężkiej toksyczności ogólnoustrojowej i istotnych konsekwencji klinicznych. Przy braku polskich badań epidemiologicznych dotyczących DME i AKI po HDMTX, najbardziej praktycznym sposobem oszacowania populacji w Polsce jest odniesienie odsetków raportowanych w publikacjach zagranicznych do liczby pacjentów otrzymujących HDMTX według danych NFZ. Więcej szczegółów oraz wskaźniki epidemiologiczne znajdują się w rozdziale 2.6 Epidemiologia.

HDMTX, definiowany jako dawka leku wyższa niż 500 mg/m², jest stosowany w protokołach terapeutycznych wielu nowotworów zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jednym z kluczowych zagrożeń związanych z jego podawaniem jest nefrotoksyczność, czyli uszkodzenie nerek, wynikające z podwyższonego stężenia metotreksatu w krążeniu. Stan ten ma charakter nagłego zagrożenia zdrowotnego i wiąże się z uszkodzeniem cewek nerkowych oraz obniżeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Nefrotoksyczność może istotnie opóźniać eliminację metotreksatu z organizmu, prowadząc do przedłużonej ekspozycji na toksyczne stężenia leku, co z kolei może skutkować ciężką, a niekiedy śmiertelną toksycznością ogólnoustrojową.

Monitorowanie terapeutyczne stężenia metotreksatu (MTX, ang.: methotrexate) stanowi kluczowy element strategii zapobiegania toksyczności leczenia, w szczególności ostremu uszkodzeniu nerek (AKI, ang. acute kidney injury), którego ryzyko znacząco wzrasta wraz ze wzrostem stężenia MTX w surowicy. Zaleca się oznaczanie stężenia MTX w surowicy po 24, 36, 48 i 72 godzinach od rozpoczęcia infuzji HDMTX. Ponadto, rekomenduje się codzienne monitorowanie czynności nerek oraz poziomów elektrolitów w celu wczesnego wykrycia i skutecznego leczenia ewentualnych powikłań.

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 $\leq 0,1-0,2 \mu\text{mol/L}$.

Aktualne postępowanie medyczne

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. Obecne opcje terapeutyczne uważane za najlepszy standard leczenia obejmują leczenie ratunkowe 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. Podanie glukarpidazy jest uzasadnione, gdy stężenie MTX przekracza o dwa odchylenia standardowe średnie poziomy referencyjne (MTXPK.org) lub gdy poziomy MTX wynoszą $>30 \mu\text{M}$ po 36 godzinach, $>10 \mu\text{M}$ po 42 godzinach, $>5 \mu\text{M}$ po 48 godzinach. Optymalny czas podania mieści się w przedziale 48-60 godzin od rozpoczęcia infuzji. Podkreśla się konieczność unikania interakcji glukarpidazy z leukoworyną. Rekomenduje się kontynuację terapii leukoworyną przez co najmniej 48 godzin po podaniu glukarpidazy.

Interwencja

Glukarpidaza, znana również jako CPDG2 – karboksypeptydaza G2, to rekombinowana bakteryjna enzymatyczna karboksypeptydaza, która szybko obniża stężenie metotreksatu w osoczu poprzez jego przekształcenie do nieaktywnych metabolitów wydalanych głównie z żółcią przez wątrobę. Preparat jest wskazany do stosowania u pacjentów z toksycznymi stężeniami metotreksatu w osoczu, wynikającymi z opóźnionego klirensu tego leku w przebiegu niewydolności nerek. Glukarpidaza nie jest zalecana u pacjentów z prawidłowym klirensem metotreksatu i oczekiwanymi stężeniami terapeutycznymi, ponieważ jej zastosowanie może prowadzić do obniżenia stężenia metotreksatu poniżej poziomu terapeutycznego, co potencjalnie osłabia skuteczność leczenia.

Komparator

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, glukarpidaza jest zalecana jako jedyny lek przeciwdziałający toksyczności, wskazany do obniżania toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku od 28 dni) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu. Glukarpidaza jest zalecana do stosowania w określonej grupie pacjentów w połączeniu z najlepszym standardem opieki (glukarpidaza „on top” = glukarpidaza + najlepszy standard leczenia) i nie zastępuje obecnie stosowanej terapii standardowej. Komparatorem dla glukarpidazy jest zatem najlepszy standard leczenia bez glukarpidazy.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce, jasno wynika, że analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna i wpływu na budżet muszą uwzględniać porównanie glukarpidazy „on top”, czyli z BSC w porównaniu do BSC, opartym na farmakoterapii i metodach mechanicznych refundowanych w Polsce.

Efekty zdrowotne

Punkty końcowe brane pod uwagę w niniejszej analizie:

- + Redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX – podwyższony poziom MTX jest jednym z najważniejszych parametrów pozwalającymi na identyfikację nefrotoksyczności wywołanej przez HDMTX w ciągu pierwszych 24-48 godzin po infuzji HDMTX. Zmniejszenie stężenia MTX w osoczu po podaniu glukarpidazy w porównaniu do wartości wyjściowej poziomu MTX mierzonej przed podaniem ocenianego leku stanowi więc bezpośredni wskaźnik skuteczności glukarpidazy w leczeniu pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych jego toksycznym działaniem.
- + Klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR – zdefiniowana jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce glukarpidazy $\leq 1 \mu\text{mol/L}$, pozwala na ocenę skuteczności leczenia w zakresie redukcji stężenia MTX do bezpiecznych poziomów.
- + Ponowny wzrost stężenia (rebound) MTX, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX – wystąpienie ponownego wzrostu stężenia MTX, tj. zjawiska odbicia (ang. rebound) w wyniku wyrównania stężeń między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową pozwala ocenić konieczności optymalizacji terapii glukarpidazą poprzez dodatkowe podanie glukarpidazy, aby zapobiec ponownemu wzrostowi stężenia MTX.
- + Kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX – kontynuacja leczenia HDMTX po epizodzie toksyczności jest kluczowa dla możliwości dalszego leczenia przeciwnowotworowego. Pacjenci, którzy mogą kontynuować leczenie, mają większe szanse na skuteczne zwalczanie nowotworu.
- + Poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego eGFR oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek – podwyższony poziom kreatyniny jest jednym z najważniejszych parametrów pozwalającymi na identyfikację nefrotoksyczności wywołanej przez HDMTX w ciągu pierwszych 24-48 godzin po infuzji HDMTX. Zmniejszenie stężenia kreatyniny po podaniu glukarpidazy w porównaniu do wartości wyjściowej mierzonej przed podaniem ocenianego leku bądź wzrost eGFR po podaniu glukarpidazy stanowią więc bezpośrednie wskaźniki skuteczności glukarpidazy w leczeniu pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych jego toksycznym działaniem.
- + Wpływ na przebieg i długość hospitalizacji, w tym długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) – skuteczne obniżenie toksycznych poziomów metotreksatu w osoczu przez glukarpidazę może prowadzić również do skrócenia czasu hospitalizacji. Szybsze usunięcie metotreksatu w wyniku działania glukarpidazy zmniejsza tym samym ryzyko poważnych powikłań, takich jak uszkodzenie nerek, co może ograniczyć potrzebę intensywnego monitorowania i leczenia oraz przyspieszyć wypisanie pacjenta ze szpitala. Długość hospitalizacji należy w tym przypadku uznać jako wskaźnik wystąpienia istotnych klinicznie powikłań terapii wysokimi dawkami MTX.
- + Śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX – istotny klinicznie punkt końcowy, z uwagi na rokowanie pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu, która może skutkować ciężką, a niekiedy śmiertelną toksycznością ogólnoustrojową.

Bezpieczeństwo:

- + Częstość i nasilenie zdarzeń / działań niepożądanych związanych z leczeniem glukarpidazą – punkt końcowy pozwalający na ocenę ryzyka związanego z terapią.

Typy badań włączane do analizy klinicznej

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych.

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD, ang.: scoping) jest określenie schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie obecnych aktualnych wytycznych postępowania (practice guidelines) zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie kierunków analitycznych oraz zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza).

APD i dalsze analizy dotyczą stosowania glukarpidazy „on top” z najlepszym standardem opieki (BSC, best standard care) w porównaniu z samym BSC (bez glukarpidazy) u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) pomimo zastosowania BSC.

2. Problem zdrowotny

2.1 Definicja populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli i dzieci (w wieku od 28 dni) leczeni wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu). Populację docelową doprecyzowują szczegółowo kryteria włączenia do programu lekowego, w ramach którego ma być dostępna wnioskowana technologia.

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Voraxaze.

2.2 Etiologia i patogeneza

Opóźniona eliminacja metotreksatu (DME) wywołana przez metotreksat w dużych dawkach (HDMTX) stanowi rzadkie, lecz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie leczenia onkologicznego z zastosowaniem wysokodawkowego metotreksatu. HDMTX jest lekiem cytotoksycznym stosowanym w protokołach terapeutycznych wielu nowotworów zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (najczęściej stosowany w leczeniu następujących chorób: chłoniak nieziarniczy o utkaniu rozlanym, inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego, ostra białaczka limfoblastyczna oraz kostniakomięsak). Kluczowym czynnikiem prowadzącym do DME jest nefrotoksyczność metotreksatu, manifestująca się jako ostre uszkodzenie nerek (AKI, ang. acute kidney injury), które skutkuje zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego (GFR) i upośledzeniem eliminacji leku [1] [2] [3] [4].

Mechanizm nefrotoksyczności HDMTX jest wieloczynnikowy. Podstawową rolę odgrywa nefropatia krystaliczna wynikająca z wytrącania się metotreksatu i jego metabolitów w świetle kanalików nerkowych, szczególnie przy niskim pH moczu i wysokim stężeniu leku. Prowadzi to do obturacji cewek, uszkodzenia nabłonka kanalikowego oraz spadku GFR. Dodatkowo MTX wywiera bezpośrednie działanie cytotoksyczne poprzez generowanie reaktywnych form tlenu (ROS) w obrębie cewek nerkowych. W efekcie dochodzi do rozwoju AKI, które jest najczęściej nieoliguryczne i objawia się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy [4] [5].

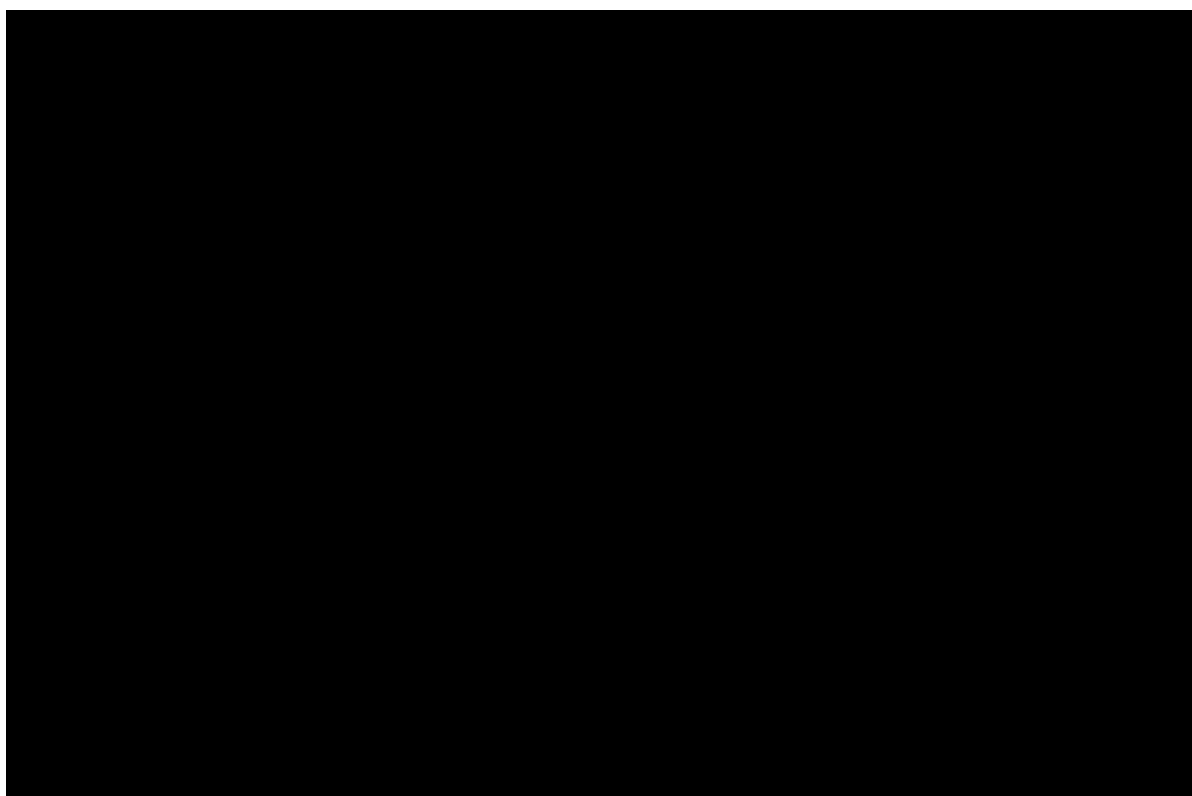
Upośledzenie funkcji nerek prowadzi do zmniejszenia klirensu metotreksatu, który w warunkach prawidłowych jest w 70-90% eliminowany drogą nerkową. W konsekwencji dochodzi do przedłużonej ekspozycji na wysokie stężenia MTX w osoczu, czyli DME. Powstaje wówczas błędne koło: pogorszenie funkcji nerek nasila retencję MTX, a utrzymujące się wysokie stężenia leku dodatkowo uszkadzają nerki i nasilają toksyczność ogólnoustrojową [4] [6] [7].

Toksyczność metotreksatu ma charakter zarówno nerkowy, jak i ogólnoustrojowy. Nefrotoksyczność (AKI) stanowi kluczowy element patofizjologii DME, natomiast działania ogólnoustrojowe wynikają głównie z hamowania reduktazy dihydrofolianowej (DHFR), co prowadzi do zaburzenia syntezy DNA i metabolizmu komórkowego. W warunkach przedłużonej ekspozycji na MTX mogą wystąpić ciężkie powikłania, takie jak mielosupresja, zapalenie błon śluzowych, hepatotoksyczność, neurotoksyczność oraz w ciężkich przypadkach niewydolność wielonarządowa [4] [7] [8].

Rozpoznanie DME opiera się przede wszystkim na monitorowaniu stężeń MTX w osoczu w określonych punktach czasowych po podaniu leku, zgodnie z protokołem terapeutycznym. Wzrost stężenia kreatyniny może wskazywać na rozwijające się AKI, jednak jest markerem opóźnionym (wzrost może znacząco opóźniać się względem początku uszkodzenia nerek) i o ograniczonej czułości, dlatego nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium diagnostyczne. Istotna jest również duża zmienność międzypersoniczna w zakresie farmakokinetyki MTX, co uzasadnia konieczność indywidualnego monitorowania stężeń leku. Z tego względu, stężenie MTX w surowicy jest monitorowane w określonych odstępach czasu (np. po 12, 24, 42, 48, 60, 72 i 96 godzinach), zależnie od protokołu terapeutycznego. 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 $\leq 0,1-0,2 \mu\text{mol/L}$ [7] [9] [10].

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, takie jak rozwój przewlekłej choroby nerek, nie zostały w pełni poznane [4].

Poniżej na rysunku przedstawiono schemat mechanizmów toksyczności MTX, uwzględniający toksyczność wewnątrzkomórkową oraz nefrotoksyczność indukowaną HDMTX, prowadzącą do AKI, opóźnionej eliminacji MTX i wtórnego nasilenia toksyczności ogólnoustrojowej [11].



Czynniki ryzyka opóźnionej eliminacji metotreksatu (DME) indukowanej terapią HDMTX

Zidentyfikowano szereg czynników ryzyka związanych z wystąpieniem DME w przebiegu terapii HDMTX, które zestawiono w Tabeli 1. Należy jednak podkreślić, że u około 9% pacjentów, u których dochodzi do DME w trakcie leczenia HDMTX, nie stwierdza się obecności żadnego z tych czynników ryzyka. Podkreśla to konieczność zachowania szczególnej czujności klinicznej przez personel medyczny podczas stosowania HDMTX.

Częstość występowania DME jest wyższa u pacjentów dorosłych, zwłaszcza w podeszłym wieku, ponieważ osoby dorosłe ogólnie wykazują mniejszą tolerancję na HDMTX w porównaniu z populacją pediatryczną. Co więcej, ponad połowa dorosłych pacjentów onkologicznych — w szczególności osób starszych — wykazuje już przed rozpoczęciem leczenia HDMTX zaburzenia czynności nerek. W konsekwencji, pacjenci ci są obciążeni zwiększonym ryzykiem uszkodzenia nerek podczas terapii HDMTX w porównaniu z osobami bez wcześniejszej dysfunkcji nerek [11] [12].

[illegible]

Do dodatkowych czynników ryzyka opóźnionej eliminacji metotreksatu (DME) w przebiegu leczenia wysokodawkowym metotreksatem zalicza się stany takie jak odwodnienie lub zaburzenia elektrolitowe, które mogą wynikać z utraty płynów spowodowanej wymiotami, biegunką lub niewystarczającym przyjmowaniem płynów. Do czynników zwiększających ryzyko DME należą również: przebyty epizod nefrotoksyczności po wcześniejszym leczeniu HDMTX, otyłość (zdefiniowana jako wskaźnik masy ciała $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), dysfunkcja wątroby oraz obecność tzw. „trzeciej przestrzeni” (ang. third-spacing) – tj. patologicznego gromadzenia się płynu w przestrzeniach śródmiąższowych, prowadzącego do obrzęków lub wodobrzusza. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest stosowanie leków o potencjale nefrotoksycznym. Wiele leków może zwiększać ryzyko wystąpienia DME w trakcie terapii HDMTX poprzez różne mechanizmy działania — zestawienie tych leków przedstawiono w Tabeli 2 [12] [4].

Tabela 2. Leki zwiększające ryzyko DME wywołanego HDMTX [Howard 2016]

Klasa leków	Mechanizm działania zwiększający ryzyko DME
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Bezpośrednie hamowanie wydalania nerkowego MTX
Antybiotyki (penicyliny i ich pochodne, trimetoprim-sulfametoksazol)	Bezpośrednie hamowanie wydalania nerkowego MTX
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd)	Bezpośrednie hamowanie wydalania nerkowego MTX
Fibraty (gemfibrozyl)	Bezpośrednie hamowanie wydalania nerkowego MTX
Inhibitory pompy protonowej	Mechanizm niejednoznaczny; możliwe hamowanie transportu MTX przez białko ABCG2 w nerkach
Inhibitory P-glikoproteiny / ABCB1 (np. blokery kanałów wapniowych, inhibitory proteaz, glikokortykosteroidy, leki przeciwgrzybicze)	Hamowanie transportu MTX w wielu narządach, w tym w nerkach
Leki przeciwpadaczkowe (lewetyracetam)	Mechanizm niejasny; prawdopodobna konkurencja w zakresie sekrecji kanalikowej
Leki uspokajające i nasenne (chloralhydrat)	Mechanizm niejasny; prawdopodobna konkurencja w zakresie sekrecji kanalikowej

2.3 Klasyfikacja

HDMTX, definiowany jako dawka leku wyższa niż 500 mg/m², stosowany jest w leczeniu chorób nowotworowych [13].

Zgodnie z raportem AOTMIT „Voraxaze (glukarpidaza) Opracowanie analityczne Raport oceny technologii lekowej Nr: 33/2023” [14], na podstawie danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oszacowano, że w latach 2018–2022 wspomniane dawki HDMTX były najczęściej wykorzystywane w leczeniu następujących jednostek chorobowych: chłoniak nieziarniczy o utkaniu rozlanym, inne oraz nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego, ostra białaczka limfoblastyczna oraz kostniakomięsak. W raporcie dodatkowo wskazano, że w ok. 3% przypadków sprawozdano HDMTX we wskazaniach innych niż dominujące, wskazanych powyżej [14].

Poniżej przedstawiono wszystkie jednostki chorobowe określone kodami głównymi wg ICD-10, w których stosowano HDMTX (w raporcie AOTMIT analizowano pacjentów z określonym rozpoznaniem ICD-10, dla których sprawozdano chociaż raz jednorazową dawkę MTX 5 000 mg i wyższą oraz 1 000 mg i wyższą):

- + - C13 – złośliwy nowotwór gardła krtaniowego
- + - C32 – złośliwy nowotwór krtani
- + - **C40 – złośliwy nowotwór kości i chrząstki stawowej kończyn**
- + - **C41 – złośliwy nowotwór kości i chrząstki stawowej w innych i nieokreślonych lokalizacjach**
- + - C48 – złośliwy nowotwór przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
- + - C49 – złośliwy nowotwór tkanki łącznej i innych tkanek miękkich
- + - C50 – złośliwy nowotwór sutka
- + - C64 – złośliwy nowotwór nerki z wyłączeniem miedniczki nerkowej
- + - C67 – złośliwy nowotwór pęcherza moczowego
- + - C71 – złośliwy nowotwór mózgu
- + - C78 – wtórne złośliwe nowotwory układów oddechowego i pokarmowego
- + - C82 – chłoniak nieziarniczy grudkowy (postać grudkowa)

- + - **C83 – chłoniak nieziarniczy o utkaniu rozlanym**
- + - C84 – chłoniak z komórek T obwodowych i skórnych
- + - **C85 – inne i nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego**
- + - C88 – złośliwe choroby limfoproliferacyjne
- + - **C91 – białaczka limfocytowa**
- + - C92 – białaczka szpikowa
- + - C94 – inne określone typy białaczek
- + - C96 – inne i nieokreślone złośliwe nowotwory tkanek limfatycznych, krwiotwórczych i pokrewnych
- + - D14 – niezłośliwe nowotwory ucha środkowego i układu oddechowego
- + - D43 – nowotwór o nieokreślonym lub nieznanym charakterze w obrębie ośrodkowego układu nerwowego
- + - D61 – inne aplastyczne niedokrwistości
- + - D64 – inne niedokrwistości
- + - D70 – agranulocytoza
- + - D72 – inne choroby białych krwinek.

Analizując powyższy zakres rozpoznań ICD-10, w których podawano HDMTX, grupa ze wskazaniami innymi niż dominujące ma charakter heterogeniczny, tj. obejmuje pojedyncze przypadki różnych nowotworów.

Biorąc po uwagę powyższe, populacją docelową, w której glukarpidaza może być stosowana, są najczęściej pacjenci zagrożeni toksycznością metotreksatu ze względu na jego stosowanie w wysokich dawkach (HDMTX) w leczeniu następujących chorób onkologicznych:

- + Ostra białaczka limfoblastyczna;
- + Chłoniaki nieziarnicze;
- + Kostniakomięsak

W przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu nie istnieje jedna formalna klasyfikacja choroby. W praktyce klinicznej stosuje się przede wszystkim klasyfikację ciężkości działań niepożądanych według CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events). Skala ta porządkuje zdarzenia niepożądane w 5 stopniach:

- + G1 — oznacza toksyczność łagodną — objawy są niewielkie lub bezobjawowe, mają znaczenie głównie laboratoryjne lub obserwacyjne i zwykle nie wymagają interwencji terapeutycznej;
- + G2 — odpowiada toksyczności umiarkowanej, która może wymagać minimalnej, miejscowej lub nieinwazyjnej interwencji i zaczyna wpływać na codzienne funkcjonowanie pacjenta;
- + G3 — oznacza toksyczność ciężką lub klinicznie istotną, wymagającą zwykle hospitalizacji albo jej przedłużenia, istotnie ograniczającą samoobsługę lub codzienne funkcjonowanie;
- + G4 — odpowiada toksyczności zagrażającej życiu, wymagającej pilnej interwencji medycznej;
- + G5 — oznacza zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym.

Klasyfikacja ta znajduje zastosowanie zarówno w ocenie nefrotoksyczności/AKI, jak i pozanerkowych objawów toksyczności MTX, i służy do standaryzacji oceny ciężkości stanu chorego oraz podejmowania decyzji terapeutycznych [15].

2.4 Rozpoznanie

Monitorowanie terapeutyczne stężenia metotreksatu (MTX) stanowi kluczowy element strategii zapobiegania toksyczności leczenia, w szczególności AKI, którego ryzyko znacząco wzrasta wraz ze wzrostem stężenia MTX w surowicy. Zaleca się oznaczanie stężenia MTX w surowicy po 24, 36, 48 i 72 godzinach od rozpoczęcia infuzji HDMTX. Ponadto, silnie rekomenduje się codzienne monitorowanie czynności nerek oraz poziomów elektrolitów w celu wczesnego wykrycia i skutecznego leczenia ewentualnych powikłań [16].

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Wysokodawkowy metotreksat (HDMTX) definiowany jest jako dawka leku wyższa niż 500 mg/m² [13]. Chociaż wyższe dawki MTX mogą być bardziej skuteczne w leczeniu niektórych schorzeń, są one również związane z szeregiem toksyczności i działań niepożądanych, w tym: supresją szpiku kostnego, toksycznością płucną, nefrotoksycznością, toksycznością hematologiczną oraz zwiększoną podatnością na infekcje. Badania wykazały, że około 60% pacjentów otrzymujących HDMTX doświadcza odwracalnego zapalenia wątroby, a 25% rozwija hiperbilirubinemię [17]. Prawdopodobieństwo nefrotoksyczności u pacjentów z chłoniakiem otrzymujących HDMTX wynosi 9,1% [18].

Opóźniona eliminacja metotreksatu (DME) definiowana jest jako stężenie MTX w surowicy przekraczające 1 µmol/L po 48 godzinach oraz 0,1 µmol/L po 72 godzinach od zakończenia infuzji. MTX jest głównie zarezerwowany do leczenia zagrażających życiu chorób nowotworowych lub ciężkiej, odpornej na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) lub łuszczycy [19].

Główne toksyczności związane z HDMTX obejmują podwyższone poziomy transaminaz wątrobowych oraz zaburzenia czynności nerek, które mogą przyczynić się do opóźnionej eliminacji leku. W związku z tym strategię mające na celu zmniejszenie toksyczności i zarządzanie działaniami niepożądanymi są kluczowe dla poprawy wyników leczenia, zwiększenia przestrzegania terapii przez pacjentów oraz zmniejszenia śmiertelności.

Toksyczność MTX

MTX może stwarzać niebezpieczeństwo w przypadku nieprawidłowego podania. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest ciężka mielosupresja, która odpowiada za większość stosunkowo rzadkich zgonów związanych z MTX. Dodatkowe działania niepożądane obejmują supresję szpiku kostnego, zwłóknienie wątroby, zapalenie płuc, łysienie oraz mielotoksyczność. Czynniki ryzyka toksyczności MTX są istniejące wcześniej schorzenia, takie jak zapalenie wątroby, zaburzenia czynności nerek, hiperglikemia i otyłość. MTX wykazuje działanie hepatotoksyczne i może prowadzić do marskości oraz zapalenia wątroby, szczególnie gdy jest podawany w dawkach skumulowanych przekraczających 1,5 g. Znaczna liczba pacjentów przerywa terapię MTX z powodu nietolerowalnej toksyczności; dlatego identyfikacja czynników genetycznych i innych, które mogłyby przewidywać te reakcje, jest kluczowa w minimalizacji cierpienia pacjentów i poprawie przeżywalności [19].

Toksyczność wątrobową MTX

Wczesne doniesienia naukowe, takie jak badanie z 1971 roku, wykazały zmienioną czynność wątroby u pacjentów stosujących MTX w leczeniu łuszczycy [20].

W późniejszych badaniach, w tym z 1989 roku, wykazano, że do 70% pacjentów z RZS wykazywało hepatotoksyczność w ciągu pierwszych dwóch do czterech lat leczenia MTX [21].

Nowsze badania, w tym jedno z 2010 roku, powiązały podwyższone poziomy enzymów wątrobowych, szczególnie aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), z terapią MTX [22].

Chociaż dokładny mechanizm hepatotoksyczności wywołanej MTX pozostaje niejasny, uważa się, że obejmuje on interakcję leku ze szlakami komórkowymi. Jedną z hipotez sugeruje, że MTX aktywuje komórki gwiazdiste wątroby (komórki Ito), prowadząc do produkcji kolagenu i włóknienia. Inna teoria zakłada, że długoterminowe wewnątrzkomórkowe magazynowanie metabolitów MTX, w szczególności γ -poliglutaminianów, skutkuje przewlekłym niedoborem folianów, niezbędnym do syntezy DNA. Choć hepatotoksyczność jest rzadka, pewne czynniki ryzyka, takie jak wywiad rodzinny w kierunku chorób wątroby, spożycie alkoholu, cukrzyca, brak suplementacji folianów oraz ekspozycja na substancje hepatotoksyczne, mogą zaostrzać ten stan [19].

Toksyczność nerek wywołana MTX

W badaniu opublikowanym w 2003 roku wykazano związek między MTX a uszkodzeniem nerek oraz możliwością zgonu u osób z niewydolnością nerek [23].

Głównym problemem w kontekście zaburzeń czynności nerek wywołanych przez MTX jest fakt, że ponad 90% leku jest wydalone przez nerki, co oznacza, że każda dysfunkcja nerek znacząco utrudnia skuteczną eliminację MTX.

Przedłużone, utrzymujące się lub podwyższone stężenia MTX w osoczu mogą prowadzić do nieskutecznej terapii ratunkowej folinianem wapnia (leucovorin rescue) oraz istotnego nasilenia toksyczności związanej z MTX. Uważano, że wytrącanie się MTX i jego metabolitów w cewkach nerkowych jest przyczyną uszkodzenia nerek, jednak pogląd ten został zakwestionowany przez wyniki badań sugerujące, że MTX może wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na kanalikuli nerkowe. Zgodnie z badaniami z 2006 roku, MTX powoduje niewydolność nerek z powodu uszkodzenia nerek oraz powiększenia (rozrostu) cewek nerkowych [24].

Regularne monitorowanie stężenia MTX w osoczu oraz poziomu kreatyniny w surowicy jest niezbędne od początku terapii MTX w celu przewidywania i zarządzania zaburzeniami czynności nerek. Nowe biomarkery, takie jak cząsteczka uszkodzenia nerek-1 (KIM-1) oraz cystatyna C, wykazują obiecujące wyniki w diagnozowaniu uszkodzenia nerek wywołanego MTX. Alkalizacja moczu to jedno z działań terapeutycznych mających na celu zapobieganie zapaleniu nerek i krystalizacji MTX [25] [26].

Toksyczność hematologiczna MTX

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczeni metotreksatem (MTX) mogą doświadczać powikłań hematologicznych, takich jak mielosupresja, leukopenia, neutropenia i niedokrwistość megaloblastyczna. Toksyczność hematologiczna jest istotna, prowadząc do przerwania leczenia nawet u 25% pacjentów z powodu ryzyka śmiertelności. Pancytopenia jest szczególnie niepokojącą toksycznością związaną z MTX, ponieważ może rozwijać się w sposób nieprzewidywalny i jest trudna do zapobieżenia. Chociaż dokładny mechanizm hematologicznej toksyczności MTX pozostaje nieznanym, uważa się, że jest on powiązany z patofizjologią RZS. Jednym z mechanizmów hematopoetycznej toksyczności MTX jest nadmiar wolnego, niezwiązanego MTX w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Inne badania wykazały, że neutropenia wywołana MTX może być zależna od statusu socjokulturowego, zdolności poznawczych i poziomu stresu pacjentów [27].

Ponadto najnowsze badania wykazały, że główną przyczyną trombocytopenii wywołanej MTX jest wzmożona apoptoza płytek krwi, prowadząca do dysfunkcji mitochondrialnej [28].

Czynniki takie jak wiek, infekcje, niedobór kwasu foliowego, hipalbuminemia oraz współistniejące leki są istotne przy ocenie ryzyka toksyczności hematologicznej u pacjentów leczonych MTX. W badaniach z 2009 roku wykazano, że zaburzenia czynności nerek są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju hematologicznej toksyczności związanej z MTX. Ryzyko śmiertelnej pancytopenii może być szczególnie wysokie u pacjentów poddawanych dializom. Inne badanie wykazało, że około 3% do 4% pacjentów leczonych MTX z powodu RZS ma trombocytopenię [29].

W badaniu z 1998 roku wykazano znaczną trombocytopenię u osób przyjmujących MTX wraz z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [30].

Występowanie leukopenii można wykryć po jednym do trzech tygodni leczenia MTX. Zgodnie z wynikami badań, immunosupresyjne działanie MTX zwiększa częstość infekcji, a także nasilenie przebiegu chorób infekcyjnych [31].

Toksyczność płucna MTX

Według wyników jednego z badań, ponad 25% pacjentów otrzymujących leczenie MTX doświadcza kaszlu, świszczącego oddechu, duszności lub innych problemów oddechowych [32].

W badaniach opublikowanych w 2014 roku wykazano, że terapia MTX zwiększa ryzyko chorób płuc u pacjentów w porównaniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) [33].

Wyniki badania z 2009 roku wskazują na to, że MTX powoduje uszkodzenia płuc poprzez uwalnianie cytokin [34].

Objawy ze strony układu oddechowego mogą pojawić się u pacjentów około cztery tygodnie po rozpoczęciu terapii metotreksatem (MTX), prawdopodobnie w wyniku idiosynkratycznych reakcji immunologicznych. Toksyczność płucna wywołana MTX może prowadzić do takich stanów jak włóknienie, śródmiąższowe zapalenie płuc lub znaczne uszkodzenie pęcherzyków płucnych. Długoterminowe leczenie MTX wykazało, że może powodować uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzykowego oraz włóknienie płuc w modelach zwierzęcych. Badania typu case-control zidentyfikowały kilka czynników ryzyka dla toksyczności oddechowej związanej z MTX, w tym: reumatoidalne zajęcie opłucnowo-płucne, wiek podeszły, cukrzycę, hipowolemię oraz wcześniejsze stosowanie klasycznych immunosupresyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) [35] [36].

Te działania niepożądane ze strony układu oddechowego mogą być związane z objawami reumatoidalnymi. W konsekwencji, pacjenci z RZS leczeni MTX powinni być stale monitorowani pod kątem objawów oddechowych lub możliwości uszkodzenia płuc.

MTX zwiększa ryzyko infekcji

Wyniki badań wskazują na to, że różne fazy i schematy dawkowania terapii metotreksatem (MTX) mogą prowadzić do zróżnicowanego poziomu ryzyka infekcji u pacjentów. W związku z tym osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) są szczególnie podatne na powikłania infekcyjne podczas pierwszego roku leczenia MTX. Ponadto pacjenci z ciężką postacią RZS są bardziej narażeni na infekcje w porównaniu z pacjentami z łagodniejszym przebiegiem choroby [37].

Zgodnie z opublikowanymi danymi, pacjenci z RZS doświadczyli infekcji jako wynik stosowania MTX [38].

Do najczęstszych infekcji po terapii metotreksatem należą: kryptokokoza, półpasiec oraz wtórne infekcje bakteryjne. Odnotowano również zakażenia wywołane przez *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis* oraz *Pneumocystis carinii* pneumonia. W raporcie przypadków z 2014 roku opisano sytuacje, w których niektórzy pacjenci z RZS leczeni MTX zakażili się wirusami proonkogennymi,

co doprowadziło do rozwoju owrzodzeń jamy ustnej, które ostatecznie przekształciły się w chłoniaka Hodgkina [39].

Aby ograniczyć ryzyko infekcji, stosowanie MTX w skojarzeniu z innymi DMARDs powinno być starannie rozważone.

Toksyczność dermatologiczna MTX

Metotreksat jest lekiem przeciwzapalnym powszechnie stosowanym w leczeniu łuszczycy. Przy podawaniu w niskich dawkach z zachowaniem odpowiedniego schematu dawkowania i przestrzeganiem zaleceń, toksyczność MTX występuje rzadko. Niemniej jednak, toksyczność dermatologiczna może się pojawić, i jej zakres obejmuje postaci od łagodnych do ciężkich. Dermatologiczne działania niepożądane leczenia MTX mogą obejmować supresję szpiku kostnego oraz owrzodzenia przewodu pokarmowego. Dodatkowo, u pacjentów z łuszczycą zwyczajną mogą być obserwowane owrzodzenia skórne w obrębie istniejących zmian.

Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności MTX wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu leków upośledzających eliminację nerkową, takich jak sulfonamidy, aminoglikozydy, cisplatyna, penicyliny i kolchicina, lub leków wypierających MTX z miejsc wiązania z białkami osocza, takich jak fenytoina, retinoidy i barbiturany. Przed rozpoczęciem terapii MTX kluczowe jest wykluczenie ciąży oraz wykonanie badań czynności nerek i wątroby, oceny enzymów wątrobowych oraz pełnej morfologii krwi (CBC). CBC należy powtórzyć siedem dni po rozpoczęciu leczenia MTX oraz po każdej modyfikacji dawki, a w kolejnych miesiącach należy monitorować morfologię krwi co dwa do czterech tygodni. Wczesna interwencja w przypadku wystąpienia toksyczności MTX ma zasadnicze znaczenie. Dermatolodzy muszą być czujni i rozpoznawać kliniczne i histopatologiczne objawy toksyczności. Charakterystyczne cechy histologiczne, takie jak powiększenie keratynocytów i martwica naskórka, potwierdzają bezpośrednie toksyczne działanie MTX na skórę.

Działania niepożądane dotyczące skóry, w tym rumień, występują u 14% do 15% pacjentów. W ciężkich przypadkach MTX może również powodować fotoreaktywację, fotonasilenie oraz hiperpigmentację skóry. W praktyce dermatologicznej początkowe doustne dawki metotreksatu wynoszą zwykle od 5 do 15 mg na tydzień, z możliwością stopniowego zwiększania po dwóch do czterech tygodniach, aż do maksymalnej dawki 25 mg na tydzień [19].

W badaniu serii przypadków określono toksyczną skumulowaną dawkę i czas stosowania MTX w leczeniu łuszczycy; ustalono, że dawka skumulowana MTX wynosząca od 35 mg do 150 mg przyjmowana przez okres od trzech do siedmiu dni była przyczyną działań toksycznych u pacjentów [40].

Działania niepożądane MTX ze strony przewodu pokarmowego

Głównym czynnikiem ograniczającym dawkę w terapii metotreksatem jest jego toksyczność przewodu pokarmowego. Dla pacjentów, zapalenie błony śluzowej jelit wywołane MTX stanowi istotne wyzwanie, ponieważ może dotyczyć całego przewodu pokarmowego i często towarzyszą mu objawy takie jak nudności, ból brzucha i skurcze. Objawy te często prowadzą do zaburzeń wchłaniania, utraty masy ciała oraz przerw w leczeniu. Badanie z 1989 roku wykazało, że 20% do 70% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) doświadcza działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w ciągu pierwszych dwóch lat terapii MTX, czyniąc je najczęstszymi powikłaniami związanymi z jego stosowaniem [21].

W raporcie z 2014 roku stwierdzono, że do częstych dolegliwości ze strony układu pokarmowego należą: wymioty, nudności, biegunka, brak apetytu i dyskomfort w jamie brzusznej [41].

W niektórych nowszych badaniach, jak publikacja z 2016 roku, wykazano, że stosowanie MTX może prowadzić do owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej, szczególnie u pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność wirusa Epsteina-Barr [42].

Rozwój działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w wyniku stosowania metotreksatu obejmuje wiele narządów i wiąże się ze zmianami poziomu homocysteiny w osoczu. Istnieje związek między wystąpieniem tych działań niepożądanych a wahaniami poziomu homocysteiny. Aby zapobiec toksyczności MTX, szczególnie w przypadku wywołanej niedoborem folianów, suplementacja kwasu foliowego może pomóc złagodzić objawy takie jak nudności i wymioty. Folinian wapnia jest stosowany konkretnie w celu ograniczenia toksyczności przewodu pokarmowego wywołanej MTX. W przypadkach, gdy pacjenci z niewydolnością nerek doświadczają zatrucia MTX, leczenie za pomocą węgla aktywowanego lub cholestyraminy może być skuteczne w usunięciu leku i zmniejszeniu toksyczności.

2.6 Epidemiologia

Opóźniona eliminacja MTX (DME) jest rzadkim, ale zagrażającym życiu powikłaniem po zastosowaniu wysokich dawek metotreksatu, który jest stosowany w leczeniu niektórych nowotworów. Według Orphanet jest to rzadkie zatrucie, a częstość występowania wynosi 1-9/100 000 [3]. W rzeczywistości, jeśli wynosi ona 1:50 000, należy ją uznać za „bardzo rzadkie wskazanie” ze wszystkimi egalitarnymi implikacjami tego faktu.

Częstość występowania/ zachorowalność

Analizując publikacje, w których odnoszono się do wskaźników epidemiologicznych występowania toksyczności po podaniu HDMTX, dostępne dane wskazują, że AKI i związana z nią DME należą do powikłań rzadkich, ale klinicznie istotnych, przy czym częstość ich występowania różni się wyraźnie między publikacjami.

W wytycznych klinicznych Ramsey 2018 [7] podkreślono, że AKI wywołana HDMTX pojawia się w trakcie lub krótko po zakończeniu infuzji leku. W takich sytuacjach standardowe dawki leukoworyny mogą być niewystarczające do ochrony przed toksycznym działaniem MTX. Częstość AKI związanej ze znacznym spadkiem klirensu MTX oszacowano na 0,5-1,0% cykli leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących 5 g/m² przez 24 godziny oraz 1,8% cykli u chorych na kostniakomięsaka leczonych dawką 12 g/m² przez 4 godziny. U dorosłych nefrotoksyczność po HDMTX raportowano szerzej, na poziomie około 2-12% pacjentów.

Wyższe oszacowania przedstawiono w badaniach Delphi opartych na opinii ekspertów. W badaniu Gros 2023 [43] szacowano, że spośród 1475 pacjentów otrzymujących rocznie HDMTX, 27,5% rozwija DME, a 11,6% AKI. Dodatkowo 35,4% pacjentów z AKI doświadcza ciężkich toksyczności ogólnoustrojowych, 18,8% rozwija przewlekłą chorobę nerek, a śmiertelność wśród pacjentów z DME oszacowano na 4,2%. Z kolei w nowszym badaniu Bielack 2024 [13], spośród 7155 pacjentów leczonych rocznie HDMTX około 16,0% miało rozwinąć DME, a 9,1% AKI. Odsetki te były wyższe u dorosłych niż u dzieci (DME: 20,0% vs 13,6%; AKI: 11,8% vs 7,5%). W tej analizie śmiertelność była niższa niż w badaniu Gros 2023 i wynosiła około 0,83% ogółem, przy czym była wyższa u dorosłych niż u dzieci (2,9% vs <0,5%).

Należy podkreślić, że dokładne dane epidemiologiczne dla Polski nie są dostępne. Ponadto dostępne publikacje nie są w pełni porównywalne, ponieważ różnią się populacją chorych, typami nowotworów, wiekiem pacjentów, schematami HDMTX, definicjami DME, sposobem raportowania AKI oraz metodologią szacowania częstości zdarzeń. Szczególnie badania Gros 2023 i Bielack 2024 opierają się na szacunkach ekspertów ekstrapolowanych do populacji krajowych, co samo w sobie ogranicza precyzję oszacowań i może tłumaczyć rozbieżności między wynikami.

W związku z powyższym, w warunkach polskich zasadne wydaje się przyjęcie, że DME i AKI po HDMTX stanowią powikłania rzadkie, lecz obciążone ryzykiem ciężkiej toksyczności ogólnoustrojowej i istotnych konsekwencji klinicznych. Przy braku polskich badań epidemiologicznych dotyczących DME i AKI po HDMTX, najbardziej praktycznym sposobem oszacowania populacji w Polsce jest odniesienie odsetków raportowanych w publikacjach zagranicznych do liczby pacjentów otrzymujących HDMTX według danych NFZ.

Na podstawie uzyskanych danych NFZ [44] liczba pacjentów rozpoczynających leczenie HDMTX (>500 mg/m²)

Poniżej zestawiono oszacowanie liczby pacjentów z DME/AKI na podstawie odsetków raportowanych w publikacjach zagranicznych [7] [13] [43] oraz danych NFZ [44] dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających terapię HDMTX w Polsce (lata 2018-2024).

Tabela 3. Oszacowanie populacji pacjentów z DME i AKI w Polsce [dane NFZ, Ramsey 2018, Gros 2023, Bielack 2024]

Liczba pacjentów rozpoczynających HDMTX	DME (16,0-27,5%)	AKI (9,1-11,6%)**	AKI (0,5-12,0%) – szeroki zakres
*Średnia na podstawie danych NFZ z lat 2018-2024			
**na podstawie badań Gros 2023 i Bielack 2024 opartych na opiniach ekspertów			
***na podstawie wytycznych Ramsey 2018			

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nowotwory, w których HDMTX jest stosowany w leczeniu (ALL, kostniakomięsak, NHL i PCNSL) występują rzadko, co oznacza, że liczba pacjentów zagrożonych toksycznością MTX jest bardzo niska i czyni glukarpidazę produktem leczniczym sierocym. Biorąc pod uwagę, że HDMTX jest stosowany tylko w wybranych nowotworach, pacjenci kwalifikujący się do leczenia są łatwo identyfikowalni.

Termin „lek ultra sierocy” definiuje terapie dla schorzeń o częstości występowania mniejszej niż 1 na 50 000, takie schorzenia często wiążą się ze szczególnymi wyzwaniami w zakresie oceny technologii (np. komponent genetyczny, początek w bardzo młodym wieku, trudności w prowadzeniu badań klinicznych, bardzo małe próby pacjentów czy wysoce heterogeniczna prezentacja choroby) [11].

Choroby ultrarządkie stanowią podzbiór chorób rzadkich i charakteryzują się podobnymi cechami, w tym często wyniszczającym wpływem na pacjentów (rozporządzenie (WE) nr 141/2000 wymaga,

aby produkt leczniczy oznaczony jako sierocy produkt leczniczy był przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu zagrażającego życiu lub poważnie wyniszczającego). Należy zauważyć, że z perspektywy regulacyjnej nie ma rozróżnienia między rzadkimi i bardzo rzadkimi produktami leczniczymi. Takie rozróżnienie jest natomiast kluczowe dla rozważań ekonomicznych, dlatego ma ogromne znaczenie przy podejmowaniu decyzji dotyczących ustalania cen i refundacji (P&R) [45].

2.7 Aktualne postępowanie medyczne / Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przebiegu wystąpienia toksyczności HDMTX, przeprowadzonego 12.03.2025 r., odnaleziono 10 dokumentów:

Tabela 4. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania glukarpidazy

Akronim	Instytucja / Autor	Zakres	Rok
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.	Konsensus dotyczący stosowania glukarpidazy u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek indukowanym przez metotreksat w wysokich dawkach (HDMTX) oraz opóźnionym kliresem metotreksatu.	2018
European consensus recommendation 2024	Bielack SS, Soussain C, Fox CP, Houillier C, Murciano T, Osborne W, Zinzani PL, Rizzari C, Schwartz S.	Europejski konsensus dotyczący postępowania w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu: leczenie wspomagające, ratunkowe podanie leukoworyny oraz zastosowanie glukarpidazy.	2024
TVCA 2023	Thames Valley Cancer Alliance	Leczenie dysfunkcji nerek wywołanej metotreksatem za pomocą glukarpidazy, w tym kryteria kwalifikacji do finansowania, sposób dostarczania, podanie, monitorowanie i leczenie towarzyszące.	2023
NCCN 2025 ALL adults (version 2.2025)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych.	2025
NCCN 2026 B-cell lymphoma (version 3.2026)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków wywodzących się z limfocytów B u dorosłych.	2026
NCCN 2026 ALL children (version 1.2026)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.	2026
NCCN 2025 B-Cell lymphoma children (version 2.2025)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków wywodzących się z limfocytów B u dzieci.	2025
NCCN 2025 PCNSL (version 3.2025)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.	2025
NCCN 2026 Bone Cancer (version 2.2026)	National Comprehensive Cancer Network	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworów kości.	2026

Italian expert consensus 2025	Peccatori N, Ardissino G, Cesaro S, Danesi R, Gaspari S, Meazza C, Mura R, Rizzari C	Włoski konsensus ekspertów dotyczący stosowania wysokodawkowego metotreksatu u dzieci z chorobami nowotworowymi oraz wykorzystania glukarpidazy w leczeniu opóźnionej eliminacji metotreksatu i/lub ostrego uszkodzenia nerek indukowanego HDMTX.	2025
--------------------------------------	--	---	------

2.7.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 5. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących glukarpidazy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Consensus Guideline 2018 [7]	Postępowanie w przypadku zatrucia wysokimi dawkami HDMTX <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: 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) $\times$ 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) $\times$ 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.
European consensus recommendation 2024 [46]	Postępowanie w przypadku wystąpienia DME lub wysokiego ryzyka toksyczności MTX + Decyzja o podaniu glukarpidazy powinna być oparta na poziomach MTX w osoczu i uwzględniać czynniki takie jak funkcja nerek, objawy kliniczne oraz dowody i/lub ryzyko toksyczności MTX. Glukarpidaza może być rozważana, szczególnie w kontekście upośledzonej funkcji nerek, gdy stężenia MTX w osoczu są dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia MTX w osoczu (np. określone za pomocą strony MTXPK.org), lub jeśli poziom MTX w osoczu po 24 godzinach wynosi powyżej 50 μmol/L, po 36 godzinach powyżej 30 μmol/L, po 42 godzinach powyżej 10 μmol/L, lub po 48 godzinach powyżej 5 μmol/L. + Dla pacjentów z DME lub wysokim ryzykiem toksyczności MTX zalecana dawka glukarpidazy wynosi 50 jednostek/kg podawanych dożylnie przez co najmniej 5 minut. + Decyzja o użyciu glukarpidazy powinna być podjęta jak najwcześniej, najlepiej w ciągu 48–60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX. + Glukarpidaza powinna być zamówiona natychmiast, gdy jest potrzebna. Jeśli zapasy glukarpidazy nie są dostępne lokalnie, powinny być przygotowane do uzyskania dostępu w ciągu 24 godzin, a najlepiej w mniej niż 12 godzin. + Poziomy MTX powinny być nadal monitorowane po podaniu glukarpidazy, najlepiej za pomocą testu opartego na HPLC, aż do momentu, gdy MTX będzie niewykrywalny. + Leukoworyna powinna być przerywana co najmniej 2 godziny przed, i wznowiona co najmniej 2 godziny po infuzji glukarpidazy. Leukoworyna powinien być kontynuowany, aż poziomy MTX w surowicy będą niewykrywalne. + Intensyfikacja nawodnienia i lekoworyny mogą być używane jako alternatywa dla glukarpidazy w leczeniu DME. + Jeśli dostępne, dializa za pomocą dializatora o wysokim przepływie może być rozważana indywidualnie dla wybranych pacjentów (np. tych z ciężką niewydolnością nerek i bezmoczem) po konsultacji z nefrologiem.

	+ Nie ma wystarczających dowodów na poparcie użycia węgla aktywowanego lub środków wiążących takich jak cholestyramina w leczeniu toksyczności spowodowanej DME.
TVCA 2023 [47]	Wytyczne dotyczące stosowania glukarpidazy w leczeniu dysfunkcji nerek wywołanej metotreksatem Podanie glukarpidazy zaleca się u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu (powyżej 1 g/m²), którzy: + Rozwijają znaczące pogorszenie funkcji nerek po rozpoczęciu podawania metotreksatu (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5\times$ górna granica normy i rośnie, lub obecność skąpomoczu). + Mają toksyczne stężenia metotreksatu w osoczu (zgodnie z indywidualnymi protokołami w określonym czasie). + Przeszli optymalizację wszystkich innych środków wspomagających. + Są zagrożeni zagrażającymi życiu toksycznościami wywołanymi przez metotreksat. Dawka glukarpidazy: 50 jednostek/kg podawana dożylnie przez 5 minut. Interakcje lekowe: glukarpidaza może obniżyć stężenie leukoworyny, co może zmniejszać skuteczność terapii ratunkowej z jej użyciem. Może również obniżyć stężenia innych analogów folianów lub inhibitorów metabolizmu analogów folianów. Podanie leku: nie należy podawać kwasu folinowego (leukoworyny) na 2 godziny przed ani 2 godziny po podaniu glukarpidazy — leukoworyna jest również substratem glukarpidazy, a ich jednocześnie stosowanie może zmniejszyć skuteczność leczenia.
NCCN 2025 ALL adults (version 2.2025) [48]	Metotreksat i glukarpidaza Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja z powodu niewydolności nerek, glukarpidaza jest zdecydowanie zalecana, gdy: + stężenia metotreksatu w osoczu są o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia w osoczu, określonego przez MTXPK.org; + lub stężenie metotreksatu w osoczu wynosi $>30\ \mu\text{M}$ po 36 godzinach, $>10\ \mu\text{M}$ po 42 godzinach lub $>5\ \mu\text{M}$ po 48 godzinach. Optymalne podanie glukarpidazy jest w ciągu 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. Leukoworyna powinna być kontynuowana przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy i powinna być podawana co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po glukarpidazie [Kat. 2A]. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1 + 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. Kategoria 2A + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale $<85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 + Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN 2026 B-cell lymphoma (version 3.2026) [49]	Zarządzanie toksycznością metotreksatu Glukarpidaza powinna być stosowana u pacjentów z istotną niewydolnością nerek otrzymujących wysokie dawki metotreksatu, a wytyczne zalecają użycie narzędzia internetowego do optymalizacji podawania glukarpidazy (na podstawie stężeń metotreksatu w osoczu) u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu. + Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokodawkowy metotreksat wystąpi opóźniona eliminacja spowodowana zaburzeniem czynności nerek, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glukarpidazy, gdy:

	- o stężenie metotreksatu w osoczu przekracza o dwa odchylenia standardowe średnie oczekiwane stężenie w osoczu, zgodnie z MTXPK.org; lub - o stężenie metotreksatu w osoczu wynosi >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach lub >5 µM po 48 godzinach. Optimalny czas podania glukarpidazy to 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. Leukoworyna powinna być kontynuowana przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy i powinna być podawana co najmniej 2 godziny przed dawką glukarpidazy lub co najmniej 2 godziny po niej.
NCCN 2026 ALL children (version 1.2026) [50]	Zarządzanie toksycznością metotreksatu W przypadku, gdy pacjent otrzymujący wysokie dawki MTX doświadcza opóźnionej eliminacji z powodu niewydolności nerek, glukarpidaza jest zdecydowanie zalecana, gdy: + stężenia metotreksatu w osoczu są o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia w osoczu, określonego przez MTXPK.org + lub stężenie metotreksatu w osoczu wynosi >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach lub >5 µM po 48 godzinach. Optymalne podanie glukarpidazy jest w ciągu 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX. Leukoworyna powinna być dawkowana na podstawie stężenia MTX w osoczu przed podaniem glukarpidazy i powinna być kontynuowana przez co najmniej 2 dni po podaniu glukarpidazy. Jednakże, ponieważ leukoworyna jest substratem dla glukarpidazy, nie powinna być podawana w ciągu 2 godzin przed lub po podaniu glukarpidazy [Kat. 2A]. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1 + 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. Kategoria 2A + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 + Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN 2025 B-Cell lymphoma children (version 2.2025) [51]	Toksyczność metotreksatu Jeśli u pacjenta otrzymującego wysokie dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja z powodu niewydolności nerek, glukarpidaza jest zdecydowanie zalecana, gdy: + stężenia metotreksatu w osoczu są o dwa odchylenia standardowe powyżej średniego oczekiwanego stężenia w osoczu, określonego przez MTXPK.org; + lub stężenie metotreksatu w osoczu wynosi >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach lub >5 µM po 48 godzinach. Optymalne podanie glukarpidazy jest w ciągu 48 do 60 godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu. Leukoworyna powinna być podawana co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu glukarpidazy. Przez pierwsze 48 godzin po podaniu glukarpidazy należy podawać tę samą dawkę leukoworyny, co przed podaniem glukarpidazy. Po upływie 48 godzin od podania glukarpidazy należy określić odpowiednią dawkę leukoworyny na podstawie zmierzonych stężeń metotreksatu [Kat. 2A]. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1 + 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.

	Kategoria 2A + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B + Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 + Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znaczna niezgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
NCCN 2025 PCNSL (version 3.2025) [52]	Toksyczność metotreksatu Niewydolność nerek wywołana terapią wysokimi dawkami metotreksatu jest potencjalnie śmiertelnym stanem nagłym z powodu zwiększonej toksyczności wynikającej z opóźnionego wydalania metotreksatu. Wczesna interwencja z użyciem glukarpidazy, rekombinowanego enzymu bakteryjnego, który zapewnia alternatywną drogę eliminacji metotreksatu, wykazała skuteczność w szybkim obniżaniu stężeń metotreksatu w osoczu i zapobieganiu ciężkiej toksyczności.
NCCN 2026 Bone Cancer (version 2.2026) [53]	Toksyczność metotreksatu W przypadku pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu, u których wystąpi opóźnione wydalanie z powodu zaburzeń czynności nerek, zdecydowanie zaleca się stosowanie glukarpidazy. Poziom dowodów: 2A (Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia).
Italian expert consensus 2025 [54]	Rekomendacje dotyczące toksyczności HDMTX i leczenia DME u dzieci. + Alkalizacja moczu i podawanie folinianu (leukoworyny) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w zapobieganiu ostrej nefrotoksyczności związanej z HDMTX. + Włączenie nefrologa już we wczesnej fazie toksyczności HDMTX (faza przed AKI) jest korzystne dla optymalizacji leczenia wspomagającego i interwencji terapeutycznych. + Toksyczność HDMTX może wystąpić mimo braku możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka. + Masa ciała i klirens kreatyniny są istotnymi współzmiennymi wpływającymi na dystrybucję MTX. + Podanie glukarpidazy jest zalecane u pacjentów z istotnie opóźnioną eliminacją MTX (DME) lub DME przebiegającą z ostrą niewydolnością nerek, definiowaną jako 50% wzrost stężenia kreatyniny względem wartości wyjściowej w ciągu 24–48 godzin po podaniu HDMTX. Swoiste progi DME wynoszą >120 µM po 24 godzinach*, >30 µM po 36 godzinach, >10 µM po 42 godzinach oraz >5 µM po 48 godzinach. + Jeśli glukarpidaza jest wskazana, kluczowe jest jej wczesne podanie, najlepiej w ciągu 48–60 godzin od rozpoczęcia HDMTX. Aby zapewnić terminowe zastosowanie glukarpidazy, ośrodek powinien mieć ten lek łatwo dostępny, tak aby umożliwić skuteczną interwencję terapeutyczną. + Nie ma utrwalonych dowodów przemawiających za ograniczaniem dawki glukarpidazy („dose capping”). + DME wiąże się z ryzykiem nieprawidłowej kontynuacji leczenia, możliwych opóźnień kolejnych cykli, podostrego i przewlekłego uszkodzenia nerek, toksyczności ogólnoustrojowej, a w niektórych przypadkach także zgonu związanego z leczeniem. + DME wskazuje na uszkodzenie nerek, chyba że wynika ze zmniejszonej rezerwy nefronowej, wcześniejszego uszkodzenia nerek lub choroby podstawowej. + Pacjentów uznaje się za będących w stanie DME, jeśli stężenia MTX w osoczu przekraczają dwukrotność odchylenia standardowego powyżej średniej krzywej wydalania MTX. Możliwe są jednak wyjątki w przypadkach zmniejszonego klirensu nerkowego z powodu interakcji lekowych (np. leczenia hamującego transportery nerkowe), w których DME może wystąpić bez początkowego upośledzenia funkcji nerek, chociaż ostatecznie może dojść do uszkodzenia nerek. + Pacjenci, u których rozwija się DME bez AKI, nie mają optymalnej funkcji nerek. + Opóźnioną eliminację u pacjenta z ALL otrzymującego HDMTX definiują stężenia MTX w osoczu po 36, 42 lub 48 godzinach >30 µM, 10 µM lub 5 µM, odpowiednio, albo wartości

	>2 odchyłeń standardowych powyżej średniego oczekiwanego stężenia MTX w osoczu, zgodnie z MTXPK.org, wraz z 1,5-krotnym wzrostem stężenia kreatyniny w osoczu względem wartości wyjściowej. + Nie są dostępne swoiste badania instrumentalne umożliwiające ocenę niewielkiego upośledzenia czynności nerek (tj. <30%). + Zastosowanie glukarpidazy ułatwia kontynuację kolejnych cykli HDMTX. + W przypadkach odzyskania czynności nerek po DME z AKI, ponowna ekspozycja na HDMTX powinna być poprzedzona dokładną oceną nefrologiczną. *$\geq 120 \mu\text{M}$ dla długich infuzji lub $\geq 50 \mu\text{M}$ dla krótkich infuzji MTX.
--	--

Leczenie opóźnionej eliminacji metotreksatu w wyniku stosowania wysokich dawek HDMTX różni się w zależności od różnych schematów leczenia. Obecne opcje leczenia pacjentów, u których poziom MTX wzrósł do niebezpiecznego poziomu, obejmują leczenie ratunkowe z zastosowaniem leukoworyny, która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym). Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od podawania leukoworyny 24-42 godziny po rozpoczęciu wlewu HDMTX. Opóźnienie powyżej 48 godzin istotnie zwiększa ryzyko ciężkiej toksyczności MTX. Jednocześnie zaleca się intensywne nawodnienie oraz alkalizację moczu co może wspomóc eliminację MTX. Podanie glukarpidazy zalecane jest u pacjentów z podwyższonym poziomem MTX lub zaburzoną czynnością nerek po wdrożeniu leczenia ratunkowego i wspomagającego. Leczenie leukoworyną należy wznowić 2 godziny po podaniu glukarpidazy, w oparciu o stężenia MTX przed zastosowaniem glukarpidazy. Szczegółowe informacje dotyczące progowych stężeń MTX w określonym punkcie czasowym w podziale na dawkę i czas trwania wlewu MTX, które są wskazaniem do rozpoczęcia terapii glukarpidazą, opisano poniżej.

Rekomendacje międzynarodowych organizacji oraz grup eksperckich są zbieżne co do wskazań do zastosowania glukarpidazy, w tym odnośnie poziomów MTX, przy których należy rozważyć leczenie glukarpidazą.

W dokumencie przedstawiającym konsensus wytycznych z 2018 roku dotyczący leczenia DME u dzieci i dorosłych wskazano, że zastosowanie glukarpidazy może być rozważane, gdy stężenia MTX po infuzji 24-godzinnej przekraczają $30 \mu\text{M}$ po 36 godzinach, $10 \mu\text{M}$ po 42 godzinach lub $5 \mu\text{M}$ po 48 godzinach w połączeniu ze wzrostem stężenia kreatyniny. W przypadku dłuższych infuzji (36-42 godziny) glukarpidaza jest rekomendowana przy stężeniu MTX $>5 \mu\text{M}$ po 48 godzinach. Dokument podkreśla konieczność opóźnienia podania leukoworyny o co najmniej 2 godziny po glukarpidazie, by nie zaburzać jej działania. Ponadto zaleca się kontynuację terapii leukoworyną przez minimum 48 godzin po glukarpidazie, z uwzględnieniem faktu, że standardowe metody oznaczania MTX (np. immunoenzymatyczne) mogą zawyżać jego poziom po zastosowaniu enzymu.

Europejski konsensus z 2024 roku dotyczący leczenia DME u dzieci i dorosłych oraz włoski konsensus Peccatori z 2025 roku odnoszący się wyłącznie do populacji pediatrycznej rekomendują wprowadzenie glukarpidazy do schematu leczenia, jeśli poziom MTX w osoczu przekracza dwa odchylenia standardowe powyżej średniej (zgodnie z MTXPK.org), lub gdy po 24 godzinach wynosi $>50 \mu\text{M}$, po 36 godzinach $>30 \mu\text{M}$, po 42 godzinach $>10 \mu\text{M}$, a po 48 godzinach $>5 \mu\text{M}$. Włoskie wytyczne dodatkowo precyzuje wartości stężenia MTX po 24 godzinach: $\geq 120 \mu\text{M}$ dla długich infuzji lub $\geq 50 \mu\text{M}$ dla krótkich infuzji. W obu dokumentach rekomendowana dawka wynosi 50 jednostek/kg

masy ciała podawana dożylnie przez co najmniej 5 minut. Kluczowe jest, aby decyzja o zastosowaniu glukarpidazy była podejmowana możliwie jak najwcześniej – optymalnie w ciągu 48–60 godzin od rozpoczęcia infuzji MTX.

Thames Valley Cancer Alliance (TVCA, 2023) rekomenduje podanie glukarpidazy u pacjentów otrzymujących $>1 \text{ g/m}^2$ MTX, którzy mają narastającą niewydolność nerek (kreatynina $\geq 1,5 \times$ GGN), toksyczne poziomy MTX oraz u których optymalizacja leczenia wspomagającego nie przyniosła efektu. Glukarpidaza jest zalecana u pacjentów narażonych na toksyczność zagrażającą życiu. Standardowa dawka to 50 jednostek/kg i.v. w czasie 5 minut.

W dokumentach NCCN (2025–2026) dedykowanych różnym populacjom pacjentów (dorośli i dzieci z ALL i chłoniakami B-komórkowymi, PCNSL, kostniakomięsak) zaleca zastosowanie glukarpidazy w przypadku opóźnionej eliminacji MTX w przebiegu AKI. Interwencja jest uzasadniona, gdy stężenie MTX przekracza o dwa odchylenia standardowe średnie poziomy referencyjne (MTXPK.org) lub gdy poziomy MTX wynoszą $>30 \mu\text{M}$ po 36 godzinach, $>10 \mu\text{M}$ po 42 godzinach, $>5 \mu\text{M}$ po 48 godzinach. Optymalny czas podania mieści się w przedziale 48–60 godzin od rozpoczęcia infuzji. Podkreśla się konieczność unikania interakcji glukarpidazy z leukoworyną. Rekomenduje się kontynuację terapii leukoworyną przez co najmniej 48 godzin po podaniu glukarpidazy.

3. Interwencja – Voraxaze

Glukarpidaza (Voraxaze)

Glukarpidaza, znana również jako CPDG2 – karboksypeptydaza G2, to rekombinowana bakteryjna enzymatyczna karboksypeptydaza, która szybko obniża stężenie metotreksatu w osoczu poprzez jego przekształcenie do nieaktywnych metabolitów wydanych głównie z żółcią przez wątrobę. Preparat jest wskazany do stosowania u pacjentów z toksycznymi stężeniami metotreksatu w osoczu, wynikającymi z opóźnionego klirensu tego leku w przebiegu niewydolności nerek. Glukarpidaza nie jest zalecana u pacjentów z prawidłowym klirensem metotreksatu i oczekiwanymi stężeniami terapeutycznymi, ponieważ jej zastosowanie może prowadzić do obniżenia stężenia metotreksatu poniżej poziomu terapeutycznego, co potencjalnie osłabia skuteczność leczenia [11].

Należy rozważyć leczenie glukarpidazą w przypadku:

- + podwyższonego stężenia metotreksatu (zgodnie z przedstawionym schematem), lub
- + stężenia kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ górna granica normy (ULN), lub
- + stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 2 \times$ wartość wyjściowa (przed podaniem metotreksatu), współistniejącego z podwyższonym stężeniem metotreksatu [55].

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania przy stosowaniu HDMTX.



Rysunek 2. Schemat leczenia HDMTX [Ramsey 2018]

Skróty: HDMTX – wysokie dawki metotreksatu (ang. High-dose Methotrexate), LV – leucoworyna (ang. leucovorin), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate), MTX – metotreksat (ang. methotrexate), Cr – kreatynina (ang. creatinine), μM – mikromol (ang. micromole)

Zgodnie z CHPL, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu to 11 stycznia 2022 r. Grupa farmakoterapeutyczna: środek o działaniu detoksykującym stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF09 [56].

Mechanizm działania

Voraxaze działa poprzez szybkie odszczepianie reszty glutaminianowej z końca cząsteczki kwasu foliowego oraz klasycznych antyfolianów, takich jak metotreksat. W wyniku tego procesu metotreksat ulega przekształceniu w nieaktywne metabolity: kwas 4-deoksy-4-amino-N10-metylo-pterolowy (DAMPA) oraz glutaminian. Oba te metabolity są następnie metabolizowane i eliminowane głównie przez wątrobę, co umożliwia alternatywną drogę usuwania metotreksatu u pacjentów z opóźnioną eliminacją leku (DME) w trakcie terapii wysokodawkowej (HDMTX). Glukarpidaza jest wskazana do stosowania u pacjentów, u których występują toksyczne stężenia metotreksatu w osoczu w związku z zaburzoną funkcją nerek i opóźnionym klirensiem leku. Nie zaleca się jej stosowania u pacjentów, u których klirens metotreksatu przebiega prawidłowo [56].

Ze względu na strukturalne podobieństwo metotreksatu i jego metabolitu DAMPA, testy immunoenzymatyczne (ELISA) mogą zawyżać wartości stężenia MTX. Dlatego w celu uzyskania wiarygodnych wyników oznaczeń zaleca się stosowanie chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Niewydolność nerek nie wpływa na farmakokinetykę glukarpidazy, dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek [7].

Tabela 6. Charakterystyka farmakokinetyczna metotreksatu, kwasu folinowego i glukarpidazy [Chan, 2024]

Lek	Metabolity	Droga wydalania	Okres półtrwania (h)	Objętość dystrybucji	Wiązanie z białkami
Metotreksat	7-hydroksymetotreksat (10%)	Nerki	6–8	0,7 L/kg	Niskie
Kwas folinowy (5-formylotetrahydrofolian)	5-metyltetrahydrofolian	Nerki	6	15 L	15%
Glukarpidaza	Brak	Brak	6–9	0,058 L/kg	Brak

3.1 Dawkowanie

Zalecana pojedyncza dawka glukarpidazy wynosi 50 jednostek na kilogram masy ciała, podawana w postaci dożylnego wstrzyknięcia (bolus) przez 5 minut. Po potwierdzeniu opóźnionej eliminacji metotreksatu lub ryzyka toksyczności MTX, glukarpidaza powinna być podana bez opóźnień; u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX optymalne okno czasowe podania wynosi 48-60 godzin od rozpoczęcia infuzji wysokodawkowego MTX.

Kwas folinowy (leukoworyna) jest konkurencyjnym substratem dla glukarpidazy, który może rywalizować o miejsca wiązania metotreksatu. Z tego względu zaleca się, aby nie podawać kwasu folinowego w ciągu 2 godzin przed ani po podaniu glukarpidazy, w celu minimalizacji potencjalnych interakcji.

Metotreksat wewnątrzkomórkowy nadal będzie hamował redukcję folianów do ich aktywnej formy po podaniu glukarpidazy, dlatego kwas folinowy powinien być kontynuowany nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu glukarpidazy, aby uzupełnić wewnątrzkomórkową pulę biologicznie aktywnych folianów [56].

Zalecenia dotyczące interwencji z zastosowaniem glukarpidazy przedstawiono poniżej [56]:

Tabela 7. Rozpoczęcie podawania glukarpidazy w zależności od progowych stężeń MTX w określonym punkcie czasowym w podziale na dawkę i czas trwania wlewu MTX

Dawka MTX	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Czas trwania wlewu	Ponad 36-42 godzin	Ponad 24 godzin	Ponad ≤ 6 godzin
Liczba godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu	Progowe stężenie metotreksatu (MTX) w osoczu (μM)		
24 godzin	-	.*	≥ 50
36 godzin	-	≥ 30	≥ 30
42 godzin	-	≥ 10	≥ 10
48 godzin	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*rozpocząć leczenie wspomagające przy stężeniu MTX ≥ 120 μM.

Jako dodatkowe wytyczne dla pacjentów otrzymujących metotreksat w schematach krótkotrwałych infuzji, podanie glukarpidazy może być rozważone zgodnie z poniższymi kryteriami [56]:

Tabela 8. Rozpoczęcie podawania glukarpidazy w zależności od progowych stężeń MTX w określonym punkcie czasowym w podziale na dawkę MTX

Dawka MTX	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Liczba godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu	Progowe stężenie metotreksatu (MTX) w osoczu (μM)	
24 godzin	≥ 20	-
36 godzin	-	≥ 10
48 godzin	≥ 5	≥ 6

3.2 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Voraxaze

Produkt leczniczy Voraxaze nie został jak dotąd wprowadzony do refundacji w Polsce.

Przedmiotowy wniosek dotyczy wprowadzenia refundacji u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) lub zagrożonych toksycznością metotreksatu z powodu zaburzeń czynności nerek.

3.2.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Voraxaze był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach przygotowania listy technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (raport oceny technologii lekowej w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, nr: 33/2023). Zgodnie z wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 roku, produkt leczniczy Voraxaze nie został ostatecznie uwzględniony we wskazanym dokumencie [14].

3.2.2 Rekomendacje refundacyjne organizacji zagranicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza) wraz z najlepszym standardem opieki (BSC) w porównaniu z samą BSC (bez glukarpidazy) u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych wysokimi

dawkami metotreksatu (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) lub zagrożonych toksycznością metotreksatu z powodu zaburzeń czynności nerek, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- + Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.england.nhs.uk/>;
- + Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- + Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- + Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- + Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- + Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- + Niemcy – <https://www.iqwig.de/>, <https://www.g-ba.de/>;
- + Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- + Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- + Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 09.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Voraxaze, glukarpidase. Zaktualizowano wyszukiwanie w dniu 13.03.2026 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 dokumenty odnoszące się refundacji leku Voraxaze. Dwie agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne dla ocenianej technologii medycznej – francuska instytucja HAS w swojej decyzji z 2022 r. wskazała na istotną korzyść kliniczną ze stosowania produktu leczniczego Voraxaze w zarejestrowanym wskazaniu, niemiecka instytucja G-BA w swojej rekomendacji z 2022 r. wskazała na nieokreśloną ilościowo dodatkową korzyść. Na stronie NICE odnaleziono informację, że powstrzymano się od przeprowadzenia oceny glukarpidazy, ponieważ NHS England planuje przegląd i aktualizację danych dotyczących stosowania leku. NHS England w 2024 r. wydało komunikat, że glukarpidaza będzie rutynowo finansowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

W ramach uzupełnienia analiz zgodnie z pismem ws. minimalnych znak DOWM.4131.4.2026.3.MCz z dnia 27 lutego 2026 r. odnaleziono oraz opisano dokument IQWiG 2022.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne organizacji zagranicznych

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny oraz treść uzasadnienia
HAS, Francja, 2022 [57]	Zgodne z zarejestrowanym wskazaniem	Rekomendacja pozytywna <u>Stanowisko Komisji</u> <u>Korzyść kliniczna</u> Nefrotoksyczność związana ze stosowaniem wysokich dawek metotreksatu (HDMTX) może prowadzić do wydłużonej ekspozycji na metotreksat, zwłaszcza w przypadku uprzednio istniejącej niewydolności nerek lub ryzyka opóźnionej eliminacji. Stan ten stanowi nagłe zagrożenie medyczne, które może prowadzić do ciężkich działań toksycznych, a nawet zgonu. Produkt leczniczy VORAXAZE (glukarpidaza) jest produktem o działaniu ratunkowym i prewencyjnym. Biorąc pod uwagę zdolność glukarpidazy do szybkiego obniżania toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu oraz uznany za akceptowalny profil bezpieczeństwa, stosunek skuteczności do ryzyka działań niepożądanych oceniany jest jako korzystny.

		Dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne, jednak są one nieliczne i obciążone istotnymi ograniczeniami i ryzykiem związanym ze stosowaniem. VORAXAZE (glukarpidaza) stanowi leczenie ratunkowe, które powinno być stosowane w celu obniżenia toksycznych stężeń metotreksatu u pacjentów z opóźnioną eliminacją tego leku lub obciążonych ryzykiem jego toksyczności. <u>Korzyści dla zdrowia publicznego</u> Uwzględniając: + ciężkość analizowanego stanu klinicznego (nagłe zagrożenie życia) oraz jego niską częstość występowania; + bardzo ograniczony stopień zaspokojenia potrzeb medycznych przez nieliczne dostępne alternatywy terapeutyczne, przy jednoczesnym uwzględnieniu ograniczeń i ryzyka związanego z ich stosowaniem, + brak odpowiedzi wykraczającej poza dotychczas zidentyfikowaną potrzebę zdrowotną (pomimo skuteczności glukarpidazy w szybkim obniżaniu toksycznych stężeń metotreksatu wykazanej w badaniach nieporównawczych PR001-CLN-001, 002, 003 oraz 006) z uwagi na brak jednoznacznych dowodów na dodatkowy wpływ na chorobowość i śmiertelność, zwłaszcza w zakresie odwracalności uszkodzeń nerek oraz skutków pozanerkowych stosowania HD MTX u pacjentów z opóźnioną eliminacją lub zagrożonych toksycznością metotreksatu, + brak spodziewanego wpływu na organizację systemu opieki zdrowotnej, Komisja uznała, że VORAXAZE (glukarpidaza) prawdopodobnie nie wywrze dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. <u>Podsumowanie</u> Uwzględniając wszystkie powyższe elementy, Komisja uznała, że korzyść kliniczna ze stosowania produktu leczniczego VORAXAZE (glukarpidaza) w zarejestrowanym wskazaniu (MA) jest istotna. Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu do szpitalnej listy refundacyjnej produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w zarejestrowanym wskazaniu i dawkowaniu.
G-BA, Niemcy, 2022 [58]	Zgodne z zarejestrowanym wskazaniem	Rekomendacja pozytywna Do oceny korzyści glukarpidazy uwzględniono 5 jednoramiennych badań: PR001-CLN-001, 002, 003, 006 i 017. Dostępne są dane dotyczące śmiertelności, chorobowości i działań niepożądanych; nie zebrano danych dotyczących jakości życia. Z powodu jednoramiennego charakteru badań nie są dostępne dane umożliwiające ocenę porównawczą. W związku z tym ilościowe określenie wielkości dodatkowej korzyści nie jest możliwe na podstawie przedstawionych danych. Podsumowując, w odniesieniu do glukarpidazy stosowanej w celu obniżenia toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych, młodzieży i dzieci od 28. dnia życia z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub z ryzykiem toksyczności metotreksatu, wyciąga się przesłankę wskazującą na nieokreśloną ilościowo dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe oszacowanie.
IQWiG, Niemcy, 2022 [59]	Zgodne z zarejestrowanym wskazaniem	Brak decyzji Rolą IQWiG w odnalezionym dokumencie nie była ocena korzyści klinicznej stosowania glukarpidazy we wnioskowanym wskazaniu. Wskazuje się, że ze

		względu na rejestrację leku Voraxaze jako leku sierocznego, uznaje się, iż korzyść kliniczna jest zatwierdzona ((z niemieckiego:) Zgodnie z § 35a ust. 1 zdanie 11 niemieckiego kodeksu socjalnego (SGB) V, dodatkowa korzyść medyczna leków sierocnych jest uznawana za udowodnioną już w momencie ich zatwierdzenia.) Jednocześnie w dokumencie zwraca się uwagę, iż wyliczona liczebność populacji w Niemczech oraz wyliczone koszty przedstawione w dokumentacji Wnioskodawcy są obarczone niepewnością.
NICE, Wielka Brytania, 2022 [60]	Brak oceny	Brak decyzji Informacja podana na stronie NICE: Po potwierdzeniu przez NHS England, że obowiązująca polityka dotycząca stosowania glukarpidazy zostanie poddana przeglądowi i aktualizacji po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, podjęto decyzję, że technologia ta nie będzie dalej rozpatrywana w ramach procedury prostej oceny technologii medycznej ani jako technologia wysoce specjalistyczna.
NHS England, Anglia, 2024 [61]	Zgodne z zarejestrowanym wskazaniem	Rekomendacja pozytywna Glukarpidaza będzie rutynowo finansowana w leczeniu dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię dużymi dawkami metotreksatu (dawki > 1g/m²), u których występuje toksyczne stężenie metotreksatu w osoczu z powodu opóźnionej eliminacji metotreksatu spowodowanej znacznym pogorszeniem czynności nerek i pomimo środków ratunkowych istnieje ryzyko zagrażających życiu działań toksycznych wywołanych metotreksatem.

3.2.3 Status refundacji

Wnioskowany lek Voraxaze (GLU) nie jest refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 r.[62], refundacją w obrębie wnioskowanego wskazania objęte są następujące produkty lecznicze:

- + kwas lewofolinowy (leukoworyna) - produkt leczniczy: Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji,
- + folinian wapnia (leukoworyna) - produkt leczniczy: Calcium folinate Sandoz.

Wskazanie: 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.

Katalog refundacyjny: chemioterapia.

Należy podkreślić, że leukoworyna (LV) jest obecnie refundowana w szerszym wskazaniu niż wnioskowane wskazanie refundacyjne dla GLU, a określenie słowne wskazania dla GLU mieści się w zakresie określenia słownego refundowanych wskazań dla LV.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania refundowanych technologii zawierających LV.

Tabela 10. Sposób i poziom refundacji leukoworyny w Polsce

C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum levofolinicum								
Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	59,80	64,58	68,46	68,46	bezpłatny	0
Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 9 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	134,55	145,31	154,03	154,03	bezpłatny	0
Calcii folinas								
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	15,00	16,20	17,17	17,12	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	30,00	32,40	34,34	34,23	bezpłatny	0

W ramach postępowania we wnioskowanej sytuacji klinicznej stosowane i refundowane są również następujące świadczenia:

- + w ramach hospitalizacji: Intensywna hemodializa (kod produktu: 5.53.01.0001478), realizowana jako produkt do sumowania – Zarządzenie 14/2026/DSOZ [63].
- + w ramach dostępu ambulatoryjnego: Dializa otrzewnowa (kod produktu: 11.4132.001.02), Hemodializoterapia (kod produktu: 11.4132.002.12) oraz Hemodializoterapia – z zapewnieniem 24-godzinnego dyżuru (kod produktu 11.4132.003.12); w ramach

hemodializoterapii rozlicza się również hemodializę (kod produktu: 5.10.00.0000092) oraz hemodiafiltrację (kod produktu: 5.10.00.0000153) – Zarządzenie 23/2026/DSOZ [64].

3.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla leku Voraxaze

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku [65] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.

Ponadto dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Aktualnie preparat Voraxaze nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. Nie jest również refundowany żaden preparat zawierający substancję glukarpidaza.

Produkty lecznicze zawierające leukoworynę, które są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniu szerszym niż wnioskowane wskazanie dla preparatu Voraxaze, mają inny mechanizm działania niż wnioskowany produkt leczniczy Voraxaze. Zgodnie z ChPL Voraxaze [56] glukarpidaza jest enzymem rozkładającym metotreksat na nieaktywne metabolity, zmniejszając tym samym jego toksyczność. Glukarpidaza działa zewnątrzkomórkowo zmniejszając ilości krążącego MTX w surowicy. Zgodnie z ChPL Levofolic 50 [66] i Calcium folinate Sandoz [66] leukoworyna uzupełnia wewnątrzkomórkową pulę tetrahydrofolianu, aby złagodzić toksyczność MTX podczas terapii cytotoksycznej. Leukoworyna działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, pomagając chronić zdrowe komórki przed uszkodzeniem podczas terapii nowotworowej. Są to więc leki o zupełnie innych mechanizmach działania, a stosowanie VRX nie wyklucza użycia LV.

W przypadku metod mechanicznych, które są stosowane jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych w połączeniu z leczeniem ratunkowym, ich mechanizm działania jest także odmienny i ograniczony względem glukarpidazy. Metody te umożliwiają jedynie pozaustrojowe usuwanie MTX z osocza, bez wpływu na jego metabolizm, co przekłada się na ograniczoną skuteczność kliniczną. Dodatkowo, ze względu na stosunkowo dużą objętość dystrybucji oraz wiązanie MTX z białkami, po zakończeniu procedury dochodzi do nawrotowego wzrostu stężenia leku w osoczu (tzw. rebound) wynikającego z jego redystrybucji z tkanek.

Podsumowując, w analizowanym wskazaniu brak jest technologii o zbliżonym mechanizmie działania i porównywalnym efekcie terapeutycznym do glukarpidazy.

Dodatkowo, zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia w przypadku leków finansowanych w programach lekowych, tworzone są odrębne grupy limitowe dla poszczególnych substancji.

W konsekwencji w analizie założono, iż dla produktu Voraxaze utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa w ramach części B wykazu leków refundowanych.

4. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [67] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Dotyczy to wnioskowanej populacji, stanowiącej w opracowanej analizie populację u pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych HDMTX, u których zdiagnozowano DME pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej opartej na leukoworynie, stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu). Populację docelową doprecyzowują szczegółowo kryteria włączenia do programu lekowego, w ramach którego ma być dostępna wnioskowana technologia.

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.

Glukarpidaza jest zatem rekomendowana do stosowania w określonej grupie pacjentów wraz z BSC (glukarpidaza on top = glukarpidaza + najlepszy standard opieki) i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej. Komparatorem dla glukarpidazy jest zatem powstrzymanie się od stosowania glukarpidazy.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i terapie 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.

W zakresie analizy klinicznej konieczna jest ocena skuteczności klinicznej glukarpidazy względem kontynuacji dotychczasowej terapii standardowej (BSC) lub placebo. W zakresie analizy ekonomicznej, glukarpidaza stosowana „on top” jest porównywana z BSC dobieraną w zależności od potrzeb poszczególnych pacjentów. W ramach BIA ocenione są koszty glukarpidazy stosowanej w ocenianym wskazaniu zgodnie z kryteriami refundacyjnymi włączenia do terapii – koszty farmakoterapii i inne koszty opieki nad pacjentami z DME zostaną uwzględnione w zakresie, w jakim terapia glukarpidazą zmienia długość farmakoterapii lub wpływa na stosowanie innych środków terapeutycznych.

5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami Wytycznych HTA [67] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz inne doniesienia naukowe [13] [68] [7], w analizie klinicznej należy uwzględnić następujące punkty końcowe:

Skuteczność:

- + **Redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX**, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX – podwyższony poziom MTX jest jednym z najważniejszych parametrów pozwalających na identyfikację nefrotoksyczności wywołanej przez HDMTX w ciągu pierwszych 24-48 godzin po infuzji HDMTX. Zmniejszenie stężenia MTX w osoczu po podaniu glukarpidazy w porównaniu do wartości wyjściowej poziomu MTX mierzonej przed podaniem ocenianego leku stanowi więc bezpośredni wskaźnik skuteczności glukarpidazy w leczeniu pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych jego toksycznym działaniem.
- + **Klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX w osoczu**, w tym odsetek pacjentów z CIR – zdefiniowana jako osiągnięcie stężenia MTX w osoczu we wszystkich próbkach pobranych po pierwszej dawce glukarpidazy $\leq 1 \mu\text{mol/L}$, pozwala na ocenę skuteczności leczenia w zakresie redukcji stężenia MTX do bezpiecznych poziomów.
- + **Ponowny wzrost stężenia (rebound) MTX**, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX – wystąpienie ponownego wzrostu stężenia MTX, tj. zjawiska odbicia (ang. rebound) w wyniku wyrównania stężeń między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową pozwala ocenić konieczności optymalizacji terapii glukarpidazą poprzez dodatkowe podanie glukarpidazy, aby zapobiec ponownemu wzrostowi stężenia MTX.
- + **Kontynuacja leczenia HDMTX**, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX – kontynuacja leczenia HDMTX po epizodzie toksyczności jest kluczowa dla możliwości dalszego leczenia przeciwnowotworowego. Pacjenci, którzy mogą kontynuować leczenie, mają większe szanse na skuteczne zwalczanie nowotworu.
- + **Poprawa funkcji nerek**, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego eGFR oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek – podwyższony poziom kreatyniny jest jednym z najważniejszych parametrów pozwalających na identyfikację nefrotoksyczności wywołanej przez HDMTX w ciągu pierwszych 24-48 godzin po infuzji HDMTX. Zmniejszenie stężenia kreatyniny po podaniu glukarpidazy w porównaniu do wartości wyjściowej mierzonej przed podaniem ocenianego leku bądź wzrost eGFR po podaniu glukarpidazy stanowią więc bezpośrednie wskaźniki skuteczności glukarpidazy w leczeniu pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych jego toksycznym działaniem.
- + **Wpływ na przebieg i długość hospitalizacji**, w tym długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU) – skuteczne obniżenie toksycznych poziomów metotreksatu w osoczu przez glukarpidazę może prowadzić również do skrócenia czasu hospitalizacji. Szybsze usunięcie metotreksatu w wyniku działania glukarpidazy zmniejsza tym samym ryzyko poważnych powikłań, takich jak uszkodzenie nerek, co może ograniczyć potrzebę intensywnego monitorowania i leczenia oraz przyspieszyć wypisanie pacjenta ze szpitala.

- + **Śmiertelność**, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX – istotny klinicznie punkt końcowy, z uwagi na rokowanie pacjentów z opóźnioną eliminacją metotreksatu, która może skutkować ciężką, a niekiedy śmiertelną toksycznością ogólnoustrojową.

Bezpieczeństwo:

- + **Częstość i nasilenie zdarzeń/ działań niepożądanych** związanych z leczeniem glukarpidazą – punkt końcowy pozwalający na ocenę ryzyka związanego z terapią.

6. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [67], w ramach przeglądu systematycznego dla leku Voraxaze należy wyszukać i wskazać dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka pozwoli na wiarygodną ocenę efektywności eksperymentalnej względem dla wskazanych w rozdziale 5. punktów końcowych.

Biorąc pod uwagę fakt, że nefrotoksyczność spowodowana dużymi dawkami metotreksatu (HDMTX) jest bardzo rzadkim powikłaniem, można spodziewać się, iż ocena skuteczności zostanie przeprowadzona na podstawie dowodów naukowych o organicznej jakości, zgodnej z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa również wykorzystane będą dowody z niższych poziomów wiarygodności, w tym badania „przed i po” (BAS, before & after study), które należy uznać za wystarczające dowody naukowe potwierdzające wysoką skuteczność glukarpidazy, ponieważ lek jest:

- + bardzo silną interwencją, która działa szybko i skutecznie,
- + używany w sytuacjach zagrażających życiu lub
- + gdy istnieje wysokie ryzyko poważnego i trwałego uszczerbku na zdrowiu.

Tabela 11. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016))

Badanie eksperymentalne (clinical trial, interventional study)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (<i>non-randomized clinical controlled trial</i>)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (<i>single-arm study</i>)
Badanie obserwacyjne (observational study)		
+ Badanie analityczne (<i>analytical study</i>)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z równoczesową grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z historyczną grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a historical control group</i>)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (<i>retrospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (<i>case-control study</i>)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (<i>longitudinal study</i> , <i>Repeated cross-sectional study</i>)
+ Badanie opisowe (<i>descriptive study</i>); Badanie jakościowe (<i>qualitative research</i>)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (<i>case series</i>)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (<i>case series</i>)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (<i>case report</i>)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

7. Podejście egalitarne – implikacje statusu leku sierocego

W styczniu 2012 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała Voraxaze (glucarpidase) jako preparat przeznaczony do stosowania u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu (HDMTX), u których występuje opóźniona eliminacja tego leku z organizmu z powodu zaburzenia czynności nerek [69].

3 lutego 2003 roku preparat otrzymał desygnację europejskiego Komitetu ds. Chorób Sierocych (Committee for Orphan Medicinal Products; COMP) jako „orphan drug” we wskazaniu: leczenie wspomagające u pacjentów zagrożonych toksycznością metotreksatu [70]. Należy podkreślić, że uzyskanie „desygnacji” nie jest równoznaczne z przyznaniem statusu leku sierocego, niemniej jednak leki spełniające określone kryteria już na etapie desygnacji uzyskują w Unii Europejskiej wymierne przywileje. Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Voraxaze został złożony do Europejskiej Agencji Leków (EMA) w dniu 29 lipca 2005 roku. W maju 2007 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) został poinformowany, że firma zdecydowała się wycofać wniosek o dopuszczenie do obrotu dla preparatu Voraxaze w leczeniu wspomagającym pacjentów zagrożonych toksycznością metotreksatu [71]. W chwili wycofania, wniosek ten był oceniany przez CHMP.

Po kilkunastu latach nowy producent (firma SERB, która przejęła BTG International Inc.) ponownie złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu. W efekcie, 11 listopada 2021 roku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał nową pozytywną opinię, a 11 stycznia 2022 roku Komisja Europejska udzieliła pełnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Voraxaze we wskazaniu: zmniejszenie toksycznych stężeń metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (od 28. dnia życia) z opóźnioną eliminacją lub z ryzykiem toksyczności metotreksatu [72]. Zgodnie z informacjami znajdującymi się na stronach EMA oraz Orphanet, Voraxaze jest nadal zarejestrowany w Unii Europejskiej ze statusem „orphan drug”, przysługującym mu od momentu desygnacji w 2003 roku.

Zarejestrowanie Voraxaze ze statusem leku sierocego w terapii toksyczności metotreksatu może mieć istotne znaczenie dla dalszych działań związanych z budowaniem strategii refundacyjnej i cenowej. Na chwilę obecną Voraxaze jest jedynym zarejestrowanym lekiem w Europie wskazanym do enzymatycznej eliminacji metotreksatu w sytuacjach, gdy standardowe metody (np. leczenie wspomagające z zastosowaniem leukoworyny i nawodnienia) są nieskuteczne lub niewystarczające.

Decyzje refundacyjne dotyczące nowo wprowadzanych na rynek technologii medycznych powinny być podejmowane z uwzględnieniem efektywności kosztowej terapii. W przypadku produktów leczniczych stosowanych w chorobach powszechnych ocena wartościująca dokonywana jest w podejściu utylitarystycznym, względem granicy opłacalności wyznaczonej trzykrotnością GDP na osobę za QALY. Sytuacja ta kształtuje się inaczej w przypadku leków sierocych. Decyzje cenowe i refundacyjne w odniesieniu do technologii ze statusem „orphan” również powinny opierać się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów sierocych produktów leczniczych wymaga się często przedłożenia uzasadnienia ceny leku zamiast analizy ekonomicznej. Choć analizy ekonomiczne często nie są wymagane przez urzędy, to dla producenta i na jego potrzeby stanowią podstawę ustalania ceny oraz istotne narzędzie wykorzystywane następnie w negocjacjach cenowych.

8. Kierunek analizy ekonomicznej

Zgodnie z obowiązującą ustawą o refundacji leków Ministra Zdrowia w Polsce formalnie obowiązuje wyłącznie podejście utylitarne (value for money). W ustawie przedstawiono jednoznaczny próg opłacalności w wysokości 3xPKB/osobę/QALY. Z tego wynika dla wnioskodawcy (podmiot odpowiedzialny) obowiązek przeprowadzenia klasycznej analizy ekonomicznej – najczęściej CUA, CEA lub CMA. Ponieważ w ustawie o refundacji leków wskazano próg opłacalności i nakazano przeprowadzenie klasycznej analizy ekonomicznej, to brak przeprowadzenia CUA (lub CEA) dla glukarpidazy byłby traktowany jako brak formalny we wniosku refundacyjnym, który zostałby odrzucony.

CUA wydaje się więc koniecznym elementem dołączonym do wniosku refundacyjnego dla glukarpidazy. Zaleca się przeprowadzenie CUA z obliczeniem ICUR względem odstąpienia od leczenia glukarpidazą, ale jednocześnie przedstawienie argumentów w podejściu egalitarnym, gdzie wynik analizy progowej w CUA będzie traktowany jako najbardziej konserwatywne podejście do ustalania ceny efektywnej glukarpidazy.

W przypadku glukarpidazy należy oczekiwać wysokiej niepewności oszacowań w zakresie analizy ekonomicznej i finansowej. Niepewności oszacowań w zakresie analizy ekonomicznej będą dotyczyły przede wszystkim oczekiwanej długości życia osób przeleczonych glukarpidazą i jakości życia od momentu zakończenia leczenia wnioskowaną technologią medyczną.

9. Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania glukarpidazy (Voraxaze) jako terapia towarzysząca dodana do BSC w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) leczonych HDMTX, u których zdiagnozowano DME lub zagrożonych toksycznością metotreksatu z powodu zaburzeń czynności nerek. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. population, intervention, comparator, outcome, study type) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Element PICO	Opis
Populacja	Dorośli i dzieci (w wieku od 28 dni) leczeni wysokimi dawkami metotreksatu (HDMTX), u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu (DME) lub zagrożonych toksycznością metotreksatu z powodu zaburzeń czynności nerek, pomimo zastosowania najlepszego standardu opieki (BSC).
Interwencja	Glukarpidaza w skojarzeniu z BSC.
Komparator	+ BSC zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem leukoworyny (folinian wapnia lub kwas lewofolinowy), która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym), jednocześnie z intensywnym nawodnieniem oraz alkalizacją moczu. + Placebo.
Efekty zdrowotne	Skuteczność: + redukcja stężenia MTX w osoczu i czas eliminacji MTX, w tym procentowa redukcja stężenia MTX i szybkość usuwania MTX; + klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX w osoczu, w tym odsetek pacjentów z CIR; + ponowny wzrost stężenia (rebound) MTX, w tym odsetek pacjentów z ponownym wzrostem stężenia MTX; + kontynuacja leczenia HDMTX, w tym odsetek pacjentów kontynuujących schemat HDMTX po epizodzie toksyczności oraz czas do wznowienia leczenia HDMTX; + poprawa funkcji nerek, w tym spadek stężenia kreatyniny w surowicy i wzrost szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz szybkość i czas odzyskania funkcji nerek; + wpływ na przebieg i długość hospitalizacji, w tym długość pobytu w szpitalu (LOS) i pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU); + śmiertelność, w tym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i związana z toksycznością MTX. Bezpieczeństwo: + częstość i nasilenie zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z leczeniem glukarpidazą.
Typy badań	Badania najwyższej jakości. W przypadku braku dostępności takich badań, włączane będą badania niższej jakości.

10. Spis tabel

[Redacted]	12
Tabela 2. Leki zwiększające ryzyko DME wywołanego HDMTX [Howard 2016]	13
Tabela 3. Oszacowanie populacji pacjentów z DME i AKI w Polsce [dane NFZ, Ramsey 2018, Gros 2023, Bielack 2024]	20
Tabela 4. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania glukarpidazy	21
Tabela 5. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących glukarpidazy	22
Tabela 6. Charakterystyka farmakokinetyczna metotreksatu, kwasu folinowego i glukarpidazy [Chan, 2024]	30
Tabela 7. Rozpoczęcie podawania glukarpidazy w zależności od progowych stężeń MTX w określonym punkcie czasowym w podziale na dawkę i czas trwania wlewu MTX	31
Tabela 8. Rozpoczęcie podawania glukarpidazy w zależności od progowych stężeń MTX w określonym punkcie czasowym w podziale na dawkę MTX	31
Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne organizacji zagranicznych	32
Tabela 10. Sposób i poziom refundacji leukoworyny w Polsce	35
Tabela 11. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016))	41
Tabela 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO	44

11. Spis ilustracji

	11
Rysunek 2. Schemat leczenia HDMTX [Ramsey 2018]	29

12. Bibliografia

1. Widemann, B.C., et al., *High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma*. Cancer, 2004. **100**(10): p. 2222-32.
2. de Miguel, D., Garcia-Suarez., *Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008. **23**(12): p. 3762-3766.
3. Orpha.net. Available from: <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/565782>.
4. Howard, S., McCormick, J., Pui, C., Buddington, R. and Harvey, R., *Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate*. The Oncologist, 2016. **21**(12): p. 1471-1482.
5. Al-Kuraishy, H., Al-Naimi, M., Rasheed, H., Hussien, N. and Al-Gareeb, A., *Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury*. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, 2019. **10**(3): p. 95.
6. Fukuhara, K., Ikawa, K., Morikawa, N. and Kumagai, K., *Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in Japanese adult patients with malignancies: a concurrent analysis of the serum and urine concentration data*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2008. **33**(6): p. 677-684.
7. Ramsey, L., Balis, F., O'Brien, M., Schmiegelow, K., *Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance*. The Oncologist, 2018. **23**(1): p. 52-61.
8. Bleyer, W., *Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines*. Cancer Treatment Reviews, 1977. **4**(2): p. 87-101.
9. Ramsey, L., Bruun, G., Yang, W., Treviño, L., Vattathil, S., Scheet, P., Cheng, C., Rosner, G., Giacomini, K., Fan, Y., Sparreboom, A., *Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition*. Genome Research, 2011. **22**(1): p. 1-8.
10. Ramsey, L., Panetta, J., Smith, C., Yang, W., Fan, Y., Winick, N., Martin, P., Cheng, C., Devidas, M., Pui, C., Evans, W., Hunger, S., Loh, M. and Relling, M., *Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1*. Blood, 2013. **121**(6): p. 898-904.
11. [REDACTED]
12. 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*. (1083-7159 (Print)).
13. Bielack S, Fox CP, Hoang-Xuan K, Giró-Perafita A, Rizzari C A Delphi study to determine the epidemiology and clinical management of patients treated with HDMTX who develop methotrexate (MTX) delayed elimination in France, Germany, Italy, and the UK. Health Sci Rep, 2024. **7**(1)(e1749).
14. AOTMIT, Voraxaze (glucarpidase) Opracowanie analityczne Raport oceny technologii lekowej Nr: 33/2023. 2023.
15. SERVICES, U.S.D.O.H.A.H., *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0* Publish Date: November 27, 2017.
16. Chan BS, B.A., Buckley NA., *Navigating methotrexate toxicity: Examining the therapeutic roles of folinic acid and glucarpidase*. Br J Clin Pharmacol, 2024.

17. Ackland SP, S.R., *High-dose methotrexate: a critical reappraisal*. J Clin Oncol, 1987. **5**: p. 2017-31.
18. Perazella MA, M.G., *Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy*. Semin Nephrol, 2010. **30**: p. 570-81.
19. Hamed KM, D.I., Baomar AF, et al., *Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review*. Cureus, 2022. **14(9)**.
20. Dahi MG, G.M., Scheuer PJ, *Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis*. Br Med J, 1971. **1**: p. 625-30.
21. McKendry RJ *Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a case-control study of 131 patients*. Arch Intern Med, 1989. **149**: p. 685-9.
22. Curtis JR, B.T., Onofrei A, et al., *Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**: p. 43-7.
23. Thomas E, S.D., Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ, *National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study*. J Rheumatol, 2003. **30**: p. 958-65.
24. Grönroos M, C.M., Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G, *Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**: p. 624-9.
25. Hagos Y, W.N., *Assessment of the role of renal organic anion transporters in drug-induced nephrotoxicity*. Toxins (Basel), 2010. **2**: p. 2055-82.
26. van Meer L, M.M., Cohen AF, Burggraaf J, *Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **77**: p. 947-57.
27. Pamuk ON, K.B., Pamuk GE, et al., *Do impaired memory, cognitive dysfunction and distress play a role in methotrexate-related neutropenia in rheumatoid arthritis patients? A comparative study*. Rheumatol Int, 2013. **33**: p. 2631-5.
28. Paul M, H.M., Thushara RM, et al., *Methotrexate promotes platelet apoptosis via JNK-mediated mitochondrial damage: alleviation by N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide*. PLoS One, 2015: p. 10.
29. Lea AJ *An association between the rheumatic diseases and the reticuloses*. Ann Rheum Dis, 1964. **23**: p. 480-4.
30. Jih DM, W.V., *Thrombocytopenia after a single test dose of methotrexate*. J Am Acad Dermatol, 1998. **39**: p. 349-51.
31. cLean-Tooke A, A.C., Waugh S, Spickett GP, Kay L, *Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence?* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**: p. 867-71.
32. Solomon DH, G.R., Karlson EW, et al., *Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2020. **172**: p. 369-80.
33. Conway R, L.C., Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ, *Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**: p. 803-12.
34. Kim YJ, S.M., Ryu JC, *Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway*. Toxicology, 2009. **256**: p. 183-90.

35. Alarcón GS, K.J., Macaluso M, et al., *Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study*. Ann Intern Med, 1997. **127**: p. 356-64.
36. Golden MR, K.R., Balk RA, Golden HE, *The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995. **22**: p. 1043-7.
37. Kremer JM *Toward a better understanding of methotrexate*. Arthritis Rheum, 2004. **50**: p. 1370-82.
38. Singh G, F.J., Williams CA, Zatarain E, Spitz P, Bloch DA, *Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1991. **18**: p. 188-94.
39. Naidu A, K.H., Pavelka MA, *Epstein-Barr virus-positive oral ulceration simulating Hodgkin lymphoma in a patient treated with methotrexate: case report and review of the literature*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**: p. 724-9.
40. Pradhan S, S.C., Rout AN, Dash G, Sahu K, *Acute methotrexate toxicity due to overdosing in psoriasis: a series of seven cases*. Indian Dermatol Online J, 2019. **10**: p. 64-8.
41. Zhang A, S.H., Wang X, *Potentiating therapeutic effects by enhancing synergism based on active constituents from traditional medicine*. Phytother Res, 2014. **28**: p. 526-33.
42. Saleh JZ, L.L., Schieke SM, Hosking PR, Hwang ST, *Methotrexate-induced CD30(+) T-cell lymphoproliferative disorder of the oral cavity*. JAAD Case Rep, 2016. **2**: p. 354-6.
43. Gros L. et al *Incidence and management of patients with methotrexate delayed elimination in the clinical practice: A Delphi study*. Journal of Oncology Pharmacy Practise, 2023.
44. 
45. Łanda K., N.M., Mossoczy A., *Choroby rzadkie i leki sieroce – uwarunkowania legislacyjne w roku 2012 w Polsce oraz przegląd rozwiązań systemowych w wybranych krajach*. Raport. Wersja 1.0, 2012.
46. Bielack SS, Soussain C, Fox CP, Houillier C, Murciano T, Osborne W, Zinzani PL, Rizzari C, Schwartz S *A European consensus recommendation on the management of delayed methotrexate elimination: supportive measures, leucovorin rescue and glucarpidase treatment*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2024. **150(10)**.
47. TVCA, *Glucarpidase for the Treatment of Methotrexate Induced Renal Dysfunction*. 2023.
48. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2025.
49. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas*. 2026.
50. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2026.
51. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas*. 2025.

52. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®. Central Nervous System Cancers*. 2025.
53. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®. Bone Cancer*. 2026.
54. 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. **73**(4): p. 103551.
55. NSW State Government *Management of high-dose methotrexate toxicity*. 2024; Available from: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/3535-management-of-high-dose-methotrexate-toxicity#literature-search>.
56. EMA. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Voraxaze: ostatnia aktualizacja 2025 r.*; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>.
57. Haute Autorité de santé (HAS) *VORAXAZE (glucarpidase)*. 2022; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334621/fr/voraxaze-glucarpidase.
58. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen; Kinder ≥ 28 Tage und Erwachsene)*. 2022; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/821/>.
59. IQWiG, *Dossierbewertung G22-14, Glucarpidase (toxische MTX-Plasmakonzentrationen)*, Version 1.0, 05.07.2022. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/g22-14.html>.
60. NICE *Glucarpidase for reducing toxic plasma methotrexate levels in people aged 28 days and over [TSID10761]*. 2022; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11032>.
61. NHS England *Clinical Commissioning Policy Glucarpidase for the urgent treatment of toxic plasma methotrexate concentration due to delayed methotrexate elimination*. 2024; Available from: <https://www.england.nhs.uk/>.
62. MZ, *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.*
63. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2026/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142026dsoz,7916.html>. 2026.
64. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 23/2026/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr232026dsoz,7925.html>. 2026.
65. MZ, *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)*.
66. RPL. *Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Available from: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.

67. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0.* 2016.
68. **Mikulska, A., & Kocur, A.,** *Pharmacotherapy with high doses of methotrexate (HDMTX) in oncology – how should chemotherapy be conducted based on therapeutic drug monitoring?* *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 2023. **21(4)**: p. 40–47.
69. *FDA Drug Approval Package: Voraxaze (Glucarpidase).* 2012; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov>
70. *European Medicines Agency EMA Orphan designation EU/3/02/128 for glucarpidase.* 2003; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-02-128>.
71. *EMA Withdrawal assessment report for Voraxaze.* 2008; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze-0#all-documents>.
72. *EMA. Voraxaze Assesment Report.* 2021; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>.