



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 60/2026 z dnia 4 maja 2026 roku
w sprawie oceny leku Voraxaze (glucarpidasum) w ramach programu
lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu
u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voraxaze (glucarpidasum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 jednostek, 1 szt., GTIN: 05060311320223, w ramach programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *w zapisach programu lekowego powiązano eliminację MTX z leczeniem leukoworyną, tymczasem leukoworyna nie usuwa MTX z osocza;*
- *konieczne doprecyzowanie standardowej terapii (standardowe postępowanie nie ogranicza się do leukoworyny, ale obejmuje także intensywną płynoterapię oraz alkalizację); obecne zapisy programu lekowego nie definiują jednoznacznie jednostki chorobowej, dla której dedykowany jest program lekowy, a jedynie stan kliniczny, w którym występuje konieczność podania leku;*
- *kryteria kwalifikacji nie odnoszą się do stanu klinicznego ryzyka toksyczności MTX związanego z zaburzeniami czynności nerek w przebiegu terapii z zastosowaniem wysokodawkowego metotreksatu (HDMTX, ang. High-dose Methotrexate);*
- *do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie HPLC (brak informacji dotyczącej postępowania w sytuacji braku dostępu do HPLC).*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opinia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Voraxaze (glucarpidaza) we wskazaniu zmniejszanie toksycznych stężeń metotreksatu (MTX) w osoczu

u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją MTX lub zagrożonych toksycznością MTX, w ramach nowego programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Voraxaze zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji uwzględniające nieskuteczność standardowej terapii ratunkowej stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi, co stanowi zawężenie względem wskazania rejestracyjnego. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Opóźniona eliminacja metotreksatu (DME, ang. Delayed Methotrexate Elimination) stanowi rzadkie (1-9 na 100 000 osób), lecz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie terapii z zastosowaniem HDMTX. HDMTX definiowany jest jako dawka przekraczająca 500 mg/m^2 i stanowi element protokołów terapeutycznych stosowanych u dzieci i dorosłych w leczeniu wybranych nowotworów, w tym chłoniaków nieziarniczych, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz kostniakomięsaka. Stężenia MTX przekraczające 2 odchylenia standardowe względem oczekiwanej krzywej eliminacji uznaje się za wskazujące na opóźnioną eliminację i zwiększone ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej. Większość ośrodków monitoruje stężenie MTX w osoczu do momentu jego spadku do poziomu $\leq 0,1-0,2 \mu\text{mol/L}$.

Jednym z kluczowych zagrożeń terapii HDMTX jest nefrotoksyczność. Ponadto obserwowane są: mielosupresja z pancytopenią, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, wysypki skórne o charakterze plamisto-grudkowym, chemiczne zapalenie spojówek, hepatotoksyczność (odwracalne chemiczne zapalenie wątroby i hiperbilirubinemia) oraz toksyczność płucna. W ciężkich przypadkach dochodzi do niewydolności wielonarządowej. W niektórych sytuacjach występują również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, drgawki czy objawy udaropodobne.

Kluczowym elementem zapobiegania powikłaniom jest monitorowanie stężenia MTX oraz czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia MTX w surowicy w odstępach 24, 36, 48 i 72 godzin od rozpoczęcia infuzji, a także codzienne monitorowanie funkcji nerek oraz poziomów elektrolitów.

Oceniany lek jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonego grupami karboksylowymi z kwasu foliowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glukarpidaza (GLU) przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu.

W omawianej sytuacji klinicznej leczeniem z wyboru jest zastosowanie terapii ratunkowej z zastosowaniem leukoworyny (LV) zawierającej kwas lewofolinowy

oraz folinian wapnia, która może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym) przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu. Opisane strategie są aktualnie refundowane przez płatnika publicznego.

LV działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, uzupełnia wewnątrzkomórkową pulę tetrahydrofolianu pomagając chronić zdrowe komórki przed uszkodzeniem podczas terapii MTX. Z kolei glukarpidaza (GLU) działa zewnątrzkomórkowo zmniejszając ilość krążącego MTX w surowicy. Mechanizmy działania LV i GLU są odmienne, stosowanie GLU nie wyklucza użycia LV.

Dowody naukowe

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

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

Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych i wskazują na redukcję stężenia MTX w osoczu zarówno bezpośrednio po podaniu GLU (mediana od 92,6% w badaniu Vila 2023 do 99,6% w badaniu Christensen 2012), jak w kolejnych godzinach po jej podaniu, niezależnie od typu nowotworu

(Scott 2015). Klinicznie istotną redukcję stężenia MTX wykazano u 33% pacjentów (Vila 2023). Wyniki badań kohortowych potwierdzają redukcję i normalizację poziomu kreatyniny po leczeniu GLU (Christensen 2012, Scott 2015, Vila 2023). Zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i u pacjentów leczonych GLU następowała stopniowa poprawa czynności nerek, oceniana na podstawie spadku stężenia kreatyniny w czasie obserwacji (Garcia 2018). Wykazano istotnie wyższe skorygowane szanse na odzyskanie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala w populacji pacjentów leczonych GLU względem pacjentów nieleczonych GLU [aOR: 2,70 (95%CI: 1,69-4,31); Gupta 2025]. Wyniki badania Demiralp 2019 wskazują na istotny statystycznie krótszy czas pobytu w szpitalu oraz istotną statystycznie różnicę w zakresie śmiertelności szpitalnej i wskaźnika śmiertelności 90-dniowej w grupie pacjentów leczonych GLU względem pacjentów leczonych konwencjonalnie (z dializą lub niezależnie od dializ), a także istotną statystycznie różnicę na korzyść GLU względem pacjentów wymagających dializoterapii w zakresie średniej długości hospitalizacji na ICU. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi GLU oraz pacjentami leczonymi konwencjonalnie niezależnie od dializ (dializy +/-) w zakresie średniej długości hospitalizacji na ICU, a także między pacjentami leczonymi GLU a pacjentami leczonymi konwencjonalnie (z dializą lub niezależnie od dializ) w zakresie wskaźnika śmiertelności 30-dniowej.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań skuteczności eksperymentalnej względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Analiza opiera się na badaniach jednoramiennych, prowadzonych metodą otwartej próby, z niewielką liczebnością pacjentów. Badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością, m.in. różniły się kryteriami włączenia, charakterystyką populacji, dawkowaniem GLU, terapiami stosowanymi w ramach BSC, definicjami opóźnionej eliminacji MTX, punktów końcowych, pomiarem stężenia MTX i kreatyniny za pomocą różnych metod.

Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu GLU lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z podaniem GLU w badaniach jednoramiennych wynosiła odpowiednio do 10% i 6,7%. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaczerwienienie i uczucie ciepła. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 i ≥ 4 związane z leczeniem występowały u mniej niż 5% pacjentów w każdej ww. grupie wiekowej. Wyniki badań kohortowych są spójne z wynikami badań jednoramiennych. Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z GLU nie przekraczała 7%.

Wg wytycznych praktyki klinicznej leczenie ratunkowe obejmuje intensywne nawodnienie, alkalizację moczu oraz odpowiednio dostosowaną dawkę leukoworyny (Peccatori 2025, European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018). Wytyczne odnoszące się do postępowania w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu (MTX), w tym sześć amerykańskich NCCN dla różnych

wskazań onkologicznych oraz populacji pacjentów (NCCN: B-cell lymphomas, Pediatric ALL, Bone Cancer, ALL AYA/Adult, Pediatric AMBCL, CNSC) oraz trzy konsensusy ekspertów (Peccatori 2025, European Consensus 2024, Consensus Guideline 2018) zalecają podanie GLU w przypadku opóźnionej eliminacji MTX spowodowanej pogorszeniem funkcji nerek po podaniu wysokich dawek MTX.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna jest utrudniona z uwagi na brak jasnych danych dotyczących wielkości wnioskowanej populacji.

Stosowanie GLU + BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR dla porównania GLU + BSC vs BSC wyniosły od

Voraxaze jest finansowany (stan na 31.07.2025 r.) w ośmiu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, a refundowane wskazanie jest zgodne z ChPL. W 5 z 8 krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

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

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba zdrowotna;
- Pozytywne wytyczne kliniczne;
- Pozytywna rekomendacja refundacyjna oraz refundacja leku w innych krajach europejskich.
- Brak wysokiej jakości badań naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo terapii;
- Wysoki koszt terapii;
- Konieczność wprowadzenia zmian do warunków programu lekowego.

Uwaga Rady

Leczenie w ramach programu lekowego wydaje się najbardziej korzystne z punktu widzenia zapewnienia dedykowanego finansowania bardzo kosztownej terapii ratunkowej oraz precyzyjne warunki kwalifikacji i monitorowania.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DOWM.4131.4.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Voraxaze (glukarpidaza) w ramach programu lekowego »Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)«”, data ukończenia: 23.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SERB SAS.