

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	DOWM.4131.4.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Voraxaze (glukarpidaza) w ramach nowego programu lekowego „Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”.

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Jestem pracownikiem SERB Pharmaceuticals i przedstawicielem wnioskodawcy

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Marcin, Rafał Stopa PESEL:

.....
.....
.....

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

.....
.....
.....
.....

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

.....
.....
.....

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

.....
.....
.....
.....

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- ☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- ☒ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - ☒ 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

- ┐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- ┐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- ┐ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Jestem pracownikiem SERB Pharmaceuticals i przedstawicielem
wnioskodawcy

.....
.....

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Stępie'.

Kraków 30.04.2026

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Roz. 2., str. 13 Roz. 7., str. 61	AWA: <i>„Należy zauważyć, iż obecne zapisy programu lekowego nie definiują jednoznacznie jednostki chorobowej dla której dedykowany jest program lekowy, a jedynie stan kliniczny, w którym występuje konieczność podania leku (...) W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące populację pacjentów otrzymujących leczenie Voraxaze w ramach programu lekowego (...)”.</i> Uwaga do AWA: Należy zgodzić się z uwagą, że obecne zapisy programu lekowego wymagają doprecyzowania w zakresie jednoznacznego zdefiniowania populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia. Jednocześnie warto podkreślić, że zarówno w przypadku opóźnionej eliminacji metotreksatu, jak i zagrożenia toksycznością metotreksatu, punktem wyjścia jest pogorszenie czynności nerek (nefrotoksyczność). W jego następstwie dochodzi do spadku klirensu nerkowego, co prowadzi do kumulacji metotreksatu w osoczu i jego opóźnionej eliminacji, a w konsekwencji – do wystąpienia działań toksycznych. Należy jednak zaznaczyć, że nefrotoksyczność (w tym ostre uszkodzenie nerek – AKI) na wczesnym etapie nie zawsze jest możliwe do uchwycenia klinicznie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie APD Voraxaze, wzrost stężenia kreatyniny może wskazywać na rozwijające się AKI, jednak jest markerem opóźnionym (wzrost może znacząco opóźniać się względem rzeczywistego momentu uszkodzenia nerek). Z kolei monitorowanie stężeń metotreksatu w osoczu stanowi wczesny wskaźnik, pozwalający na identyfikację momentu, w którym konieczne jest wdrożenie leczenia z zastosowaniem glukarpidazy. Biorąc pod uwagę powyższe, monitorowanie stężeń metotreksatu w osoczu zostało uwzględnione w kryteriach kwalifikacji jako kluczowy parametr, ponieważ umożliwia on identyfikację pacjentów, u których – w następstwie pogorszenia funkcji nerek i jeszcze przed wyraźnym wzrostem stężenia kreatyniny – dochodzi do kumulacji metotreksatu i ryzyka toksyczności, umożliwiając zastosowanie interwencji we właściwym czasie. Odnosząc się do nazwy programu lekowego („Eliminacja toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (ICD-10: T45.1)”), należy wskazać, że pozostaje ona zgodna z mechanizmem działania leku oraz jego celem terapeutycznym określonym we wskazaniach do stosowania w

	Charakterystyce Produktu Leczniczego. W tym zakresie zgłoszona uwaga nie znajduje uzasadnienia. Zasadne jest natomiast doprecyzowanie opisu programu lekowego tak, aby jasno odzwierciedlał ciąg przyczynowo-skutkowy prowadzący do wskazania do zastosowania leku. Takie doprecyzowanie pozwoli zapewnić spójność pomiędzy nazwą programu, kryteriami kwalifikacji oraz zakresem przedstawionych analiz, a jednocześnie lepiej odda kliniczny przebieg zdarzeń prowadzących do konieczności zastosowania glukarpidazy. <u>Szczegółowy zakres proponowanych modyfikacji zapisów programu lekowego w odniesieniu do niniejszego akapitu podsumowano pod tabelą w podpunkcie 4.3.</u> AWA: <i>„W zapisach programu lekowego powiązano eliminację MTX z leczeniem leukoworyną (...) tymczasem leukoworyna nie usuwa metotreksatu z osocza. Co więcej, zapis w obecnej formie: „pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu);” wskazuje, że obligatoryjnym elementem leczenie jest wyłącznie leukoworyna, tymczasem standardowe postępowanie nie ogranicza się do leukoworyny, ale obejmuje także intensywną płynoterapię oraz alkalizację. W opinii analityków Agencji powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące i porządkujące informacje na temat standardowej terapii.”</i> Uwaga do AWA: Należy doprecyzować, że intencją zapisu nie było powiązanie eliminacji MTX z działaniem leukoworyny, lecz wskazanie właściwej sekwencji postępowania terapeutycznego, tj. zastosowania glukarpidazy dopiero po uprzednim wdrożeniu standardowej terapii ratunkowej obejmującej m.in. leukoworynę. Standardowe postępowanie obejmuje kompleksowe działania, w tym intensywne nawodnienie oraz alkalizację moczu, a w wybranych przypadkach także metody mechaniczne. Należy zgodzić się, że obecne zapisy mogą sugerować nadrzędną rolę leukoworyny w eliminacji MTX, dlatego zasadne jest odpowiednie doprecyzowanie zapisu w celu odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej. <u>Szczegółowy zakres proponowanych modyfikacji zapisów programu lekowego w odniesieniu do niniejszego akapitu podsumowano pod tabelą w podpunkcie 4.4.</u>
--	---

	AWA: <i>„Należy zauważyć, że (...) do pomiaru stężenia MTX po podaniu GLU zaleca się zastosowanie HPLC. (...) Analitycy Agencji wskazują na możliwość rozważenia uzupełnienia dokumentu o informację dotyczącą postępowania w sytuacji braku dostępu do HPLC, celem zapewnienia jednolitego podejścia do dalszego leczenia (w tym dostosowania dawki leukoworyny) oraz do monitorowania bezpieczeństwa leczenia.”</i> Uwaga do AWA: Należy zgodzić się z uwagą, że zasadne jest uzupełnienie zapisów programu lekowego o wytyczne dotyczące postępowania w sytuacji braku dostępności oznaczeń stężenia metotreksatu metodą HPLC. W okresie do 48 godzin po podaniu glukarpidazy oznaczenia metodami immunochemicznymi mogą być niewiarygodne z uwagi na obecność DAMPA i zawyżać stężenia MTX. W przypadku braku dostępu do HPLC rekomendowane jest prowadzenie dalszego leczenia, w tym dawkowania leukoworyny w oparciu o stężenie MTX oznaczone przed podaniem glukarpidazy, przy jednoczesnym kontynuowaniu monitorowania stanu klinicznego pacjenta, czynności nerek oraz stężeń metotreksatu. <u>Szczegółowy zakres proponowanych modyfikacji zapisów programu lekowego w odniesieniu do niniejszego akapitu podsumowano pod tabelą w podpunkcie 4.5.</u>
Roz. 4.1.1., str. 25	AWA: <i>„Modyfikacja dawkowania GLU w trakcie badania jest niezgodna z zapisami ChPL oraz programem lekowym. ChPL wskazuje się, że zalecana dawka 50 jednostek na kilogram (kg) podawana jest w dawce pojedynczej. Leczenie GLU w programie lekowym obejmuje jednokrotne podanie leku podczas jednego cyklu MTX.”</i> Uwaga do AWA: Należy zgodzić się, że zgodnie z zapisami aktualnej ChPL oraz programu lekowego glukarpidaza powinna być stosowana w pojedynczej dawce 50 U/kg. Jednocześnie należy podkreślić, że pojedyncza dawka 50 U/kg została określona na podstawie badań rejestracyjnych, przedstawionych w analizie klinicznej. W części badań klinicznych raportowano zastosowanie odmiennych schematów dawkowania, co mogło wynikać m.in. z uwarunkowań związanych z prowadzeniem badań, takich jak ograniczona dostępność leku. Z kolei decyzja o ich włączeniu do analizy wynikała z ograniczonej liczby dostępnych dowodów naukowych. W związku z powyższym, dane te należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ich ograniczoną porównywalność względem warunków określonych w programie lekowym.

Roz. 4.1.1., str. 25 Roz. 4.1.1.2., str. 35	AWA: <i>„Do AKL włączono dwie publikacje (Widemann 2010 Widemann 1997), w których dodatkowym leczeniem towarzyszącym (oprócz leukoworyny) była tymidyna.”</i> oraz <i>„W publikacjach Widemann 2010 i Widemann 1997 dodatkowym leczeniem towarzyszącym (oprócz leukoworyny) była tymidyna. Tymidyna nie została wskazana jako komparator w PICOS w ramach BSC oraz nie jest wymieniana jako aktualnie stosowana technologia w DME w wytycznych praktyki klinicznej ani opiniach eksperckich.”</i> Uwaga do AWA: Należy zgodzić się, że w dwóch włączonych publikacjach (Widemann 2010, Widemann 1997) oprócz leukoworyny stosowano również tymidynę jako element leczenia wspomagającego. Wynikało to z historycznych schematów postępowania w ciężkiej toksyczności MTX, które nie w pełni odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej. Włączenie tych badań do analizy było podyktowane ograniczoną dostępnością dowodów naukowych, natomiast obecność tymidyny należy traktować jako ograniczenie wpływające na porównywalność z aktualnie stosowanym BSC.
Roz. 4.1.1.3., str. 35-36	AWA: <i>„Włączone do analizy badania nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i jakość życia (...)”</i> Uwaga do AWA: Należy zgodzić się, że włączone do analizy badania nie pozwalają na bezpośrednie wnioskowanie w zakresie wpływu glukarpidazy na przeżycie całkowite (OS) ani jakość życia. Ograniczenie to wynika jednak ze specyfiki ocenianej interwencji oraz sytuacji klinicznej, w której jest stosowana, gdzie głównym celem interwencji jest szybkie obniżenie stężenia MTX i zapobieganie ciężkim powikłaniom. W tym kontekście kluczowym, bezpośrednim i biologicznie uzasadnionym punktem końcowym jest szybkie zmniejszenie stężenia MTX w osoczu. Dodatkowo, w odnalezionych badaniach klinicznych oceniano klinicznie istotną redukcja stężenia metotreksatu a także poprawę funkcji nerek, co może mieć wpływ na jakość życia pacjentów. Należy również zauważyć, że chociaż badania rejestracyjne nie były zaprojektowane do oceny długoterminowych punktów końcowych (takich jak OS), dostępne są dane z praktyki klinicznej, w których raportowano śmiertelność szpitalną, śmiertelność 30-dniową oraz śmiertelność 90-dniową. Brak bezpośrednich danych dotyczących OS i jakości życia należy zatem interpretować jako ograniczenie dostępnego

	materiału dowodowego, ale nie jako brak klinicznej wartości interwencji.
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Szczegółowy zakres proponowanych modyfikacji zapisów programu lekowego przedstawiono poniżej.

Niniejszy fragment stanowi jednocześnie aktualizację dokumentu *Analiza Wykonalności Programu Lekowego w części 4. Proponowane modyfikacje zapisów programu lekowego*, przygotowaną po uwzględnieniu uwag Agencji w zakresie zapisów programu lekowego.

4. Proponowane modyfikacje zapisów programu lekowego

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

Wersja aktualna	Wersja proponowana
Badania przy kwalifikacji 1) oznaczenie stężenia MTX w osoczu 24 godziny od rozpoczęcia wlewu wysokodawkowego MTX; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny. Istnieje możliwość fałszywie podwyższonego stężenia MTX w osoczu podczas lub krótko po zakończeniu infuzji wysokodawkowanego metotreksatu (HDMTX). Jeśli stężenie MTX w osoczu jest podwyższone, ale stężenie kreatyniny w surowicy jest prawidłowe, pomiar należy powtórzyć, pobierając nową próbkę.	Badania przy kwalifikacji. Kwalifikacja do programu realizowana jest w oparciu o wyniki badań diagnostycznych realizowanych w ramach stosowanego protokołu klinicznego leczenia wysokodawkowym MTX, obejmujące: 1) oznaczenie stężenia MTX w osoczu; 2) morfologię krwi, 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.

UZASADNIENIE

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

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

Proponowane doprecyzowanie:

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

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

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

Wersja aktualna	Wersja proponowana
Kryteria wyłączenia 1) wystąpienie ciężkiej nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 3) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego.	Kryteria wyłączenia 1) wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą po jego wcześniejszym podaniu 2) udokumentowany braku skuteczności leczenia choroby podstawowej, celem uniknięcia terapii uporczywej.

UZASADNIENIE

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

Proponowane doprecyzowanie:

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

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

4.3. Doprecyzowanie definicji populacji pacjentów oraz opisu stanu klinicznego stanowiącego wskazanie do leczenia.

Wersja aktualna	Wersja proponowana
W programie finansuje się leczenie pacjentów otrzymujących chemioterapię dużymi dawkami metotreksatu, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu spowodowanej znacznym pogorszeniem czynności nerek i pomimo środków ratunkowych istnieje ryzyko zagrażających życiu działań toksycznych wywołanych metotrexatem.	W programie finansuje się leczenie pacjentów otrzymujących chemioterapię dużymi dawkami metotreksatu, u których w następstwie pogorszenia czynności nerek doszło do opóźnionej eliminacji metotreksatu, skutkującej zagrożeniem wystąpienia działań toksycznych metotreksatu, pomimo zastosowania standardowych środków ratunkowych.

UZASADNIENIE

Proponowana modyfikacja ma charakter doprecyzowujący i porządkujący, bez wpływu na zakres kliniczny kwalifikacji pacjentów do programu lekowego.

Proponowane doprecyzowanie:

- + jednoznacznie wskazuje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy pogorszeniem czynności nerek a opóźnioną eliminacją metotreksatu,
- + porządkuje definicję populacji pacjentów poprzez odejście od równoległego wskazywania stanów klinicznych na rzecz ich ujęcia jako elementów jednej sekwencji patofizjologicznej.

W obecnym brzmieniu zapisy mogą sugerować istnienie odrębnych populacji (opóźniona eliminacja vs. ryzyko toksyczności), podczas gdy w praktyce klinicznej oba te stany stanowią kolejne etapy tego samego procesu, którego punktem wyjścia jest pogorszenie funkcji nerek. W konsekwencji doprecyzowanie lepiej odzwierciedla przebieg kliniczny oraz eliminuje potencjalne rozbieżności interpretacyjne.

4.4. Doprecyzowanie opisu standardowej terapii ratunkowej.

Wersja aktualna	Wersja proponowana
opóźniona eliminacja metotreksatu, tj. stężenie metotreksatu w osoczu przekraczające 2 odchylenia standardowe (SD) od średniej przewidywanej krzywej wydalania MTX, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu);	opóźniona eliminacja metotreksatu, tj. stężenie metotreksatu w osoczu przekraczające 2 odchylenia standardowe (SD) od średniej przewidywanej krzywej wydalania MTX, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym), przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu;

UZASADNIENIE

Proponowana modyfikacja ma charakter doprecyzowujący i porządkujący opis standardowej terapii ratunkowej jako postępowania złożonego.

Proponowane doprecyzowanie:

- + lepiej odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną,
- + porządkuje sekwencję postępowania terapeutycznego,
- + eliminuje potencjalne błędne interpretacje.

4.5. Modyfikacja zapisów w celu uwzględnienia postępowania w przypadku braku dostępności oznaczeń MTX metodą HPLC.

Wersja aktualna	Wersja proponowana
Do pomiaru stężenia MTX po podaniu glukarpidazy zaleca się zastosowanie metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Obecne oznaczenia immunologiczne są niewiarygodne w przypadku próbek pobranych po podaniu glukarpidazy	Do pomiaru stężenia MTX po podaniu glukarpidazy zaleca się zastosowanie metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). W przypadku braku dostępności oznaczeń metodą HPLC w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu glukarpidazy, dawkowanie folinianu wapnia albo kwasu lewofolinowego należy prowadzić w oparciu o stężenie metotreksatu oznaczone przed podaniem glukarpidazy oraz zgodnie z obowiązującym protokołem klinicznym leczenia HDMTX, przy jednoczesnym kontynuowaniu monitorowania stanu klinicznego pacjenta, czynności nerek oraz stężeń metotreksatu. Po upływie 48 godzin od podania glukarpidazy dopuszcza się wykorzystanie wyników oznaczeń metodami immunochemicznymi do monitorowania stężenia metotreksatu.

UZASADNIENIE

Proponowana modyfikacja ma charakter doprecyzowujący i uzupełniający. Jej celem jest zapewnienie jednoznacznych wytycznych dotyczących monitorowania leczenia po podaniu glukarpidazy oraz ujednolicenie postępowania w sytuacjach ograniczonej dostępności metod referencyjnych (HPLC)

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi¹, w okresie do 48 godzin po podaniu glukarpidazy oznaczenia stężenia metotreksatu metodami immunochemicznymi mogą być obarczone istotnym błędem wynikającym z obecności metabolitu DAMPA, co prowadzi do zawyżenia stężeń MTX. W tym czasie najbardziej wiarygodną metodą oznaczania pozostaje HPLC. W praktyce klinicznej dostęp do HPLC może być jednak ograniczony. W takiej sytuacji rekomenduje się prowadzenie terapii ratunkowej (w tym dawkowania leukoworyny) w oparciu o stężenie metotreksatu oznaczone przed podaniem glukarpidazy, przy jednoczesnym kontynuowaniu monitorowania stanu klinicznego pacjenta, czynności nerek oraz stężeń metotreksatu. Po upływie 48 godzin od podania glukarpidazy dopuszcza się wykorzystanie wyników oznaczeń metodami immunochemicznymi do monitorowania stężenia metotreksatu..

Proponowane doprecyzowanie:

- + eliminuje lukę w zapisach programu,
- + zapewnia spójność z wytycznymi klinicznymi,

- + wspiera podejmowanie decyzji terapeutycznych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleier A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018 Jan;23(1):52-61

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

- Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
 - 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
 - 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
 - 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
 - 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
 - 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.