



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

ACIDUM FOLICUM

**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
łuszczyca u pacjentów leczonych metotreksatem**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.434.39.2016

Data ukończenia: sierpień 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	7
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.39.2016 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 274/2016 [załącznik 2] z dnia 13 września 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego - łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną kwas foliowy (Acidum Folicum Richter, tabl. 5 mg, 30 szt.; Acidum Folicum Richter, tabl. 15 mg, 30 szt.), obejmuje zgodnie z ChPL:

Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych:

- przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica),
- niedokrwistość megaloblastyczna,
- przewlekłe niedożywienie, alkoholizm,
- u chorych dializowanych oraz u chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprim),
- u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne.

Lek refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz dodatkowo w zakresie wskazań pozarejestracyjnych obejmujących:

- Choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem;
- Łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem.

1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości czterokrotnie, opinie przedstawiono skrótowo w poniższej tabeli

Tabela 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej dotyczące ocenianych technologii.

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 274/2016 z dnia 13 września 2016 r	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów, a także wcześniejszych raportów AOTM i opinii Rady Przejrzystości, można wnioskować, iż suplementacja kwasem foliowym podczas terapii z zastosowaniem MTX stanowi standard leczenia w postępowaniu klinicznym dla łuszczycy i chorób reumatycznych. Kwas foliowy nie wpływa na skuteczność terapii MTX, ale zmniejsza skutki uboczne stosowania tego leku związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 263/2014 z dnia 15 września 2014 r	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną (acidum folicum) wyrażoną w opinii nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. u pacjentów łuszczycą leczonych metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.	<p>Stanowisko: Rada przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u chorych przyjmujących MTX w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, jak również w schorzeniu: łuszczycy leczona metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Kwas foliowy jest witaminą, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Związek ten odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych. Istnieją liczne publikacje potwierdzające skuteczność suplementacji kwasem foliowym w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono także rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie wiele rekomendacji towarzystw naukowych (krajowych, europejskich i światowych) zalecających suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Cena tej witaminy (B12 – biotylna) jest niska i produkowana jest na dużą skalę od lat w naszym kraju.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 2012	<p>Stanowisko: Rada uważa za zasadne finansowanie kwasu foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych.</p> <p>Uzasadnienie: Zgodnie z rekomendacjami EULAR suplementacja kwasem foliowym przy leczeniu metotreksatem jest skuteczna w zapobieganiu działaniom niepożądanym ze strony układu pokarmowego i błon śluzowych. Znaczna część polskich wytycznych i prac przeglądowych zawiera informacje dotyczące suplementacji kwasem foliowym u pacjentów leczonych metotreksatem.</p>

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 01.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono zaktualizowane polskie wytyczne PTD z 2018 r. dotyczące ocenianej technologii (stosowanie kwasu foliowego u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem). Dodatkowo odnaleziono 3 nowe dokumenty dotyczące leczenia łuszczycy: wytyczne NICE 2017, które są aktualizacją rekomendacji z 2012 r. oraz wytyczne francuskie (FSD 2019) i konsensus włoskich ekspertów z 2017 roku.

Wszystkie 4 najaktualniejsze odnalezione na potrzeby niniejszego raportu rekomendacje kliniczne (PTD 2018, FSD 2019, NICE 2017 oraz Konsensus Ekspertów z Włoch 2017) odnoszące do leczenia łuszczycy zalecają suplementację kwasem foliowym w trakcie terapii z wykorzystaniem metotreksatu.

W przypadku rekomendacji z poprzedniego raportu Agencji (OT.434.39.2016) 4 na 5 odnalezionych wytycznych dotyczących terapii pacjentów z łuszczycą rekomenduje stosowanie kwasu foliowego we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie w przypadku szwajcarskich wytycznych eksperci nie osiągnęli konsensusu w tym zakresie. Dodatkowo opracowanie brytyjskie BAD 2016 podkreśliło, że kwas foliowy nie wpływa na skuteczność terapii metotreksatem, ale zmniejsza skutki uboczne stosowania tego leku związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności.

Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne odnalezione w ramach aktualnego raportu oraz z raportu Agencji nr OT.424.39.2016.

Tabela 2. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dot. leczenia łuszczycy z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem.

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje z niniejszej aktualizacji raportu	
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2018 Polska	Rekomendacje odnoszące się do łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. „Zaleca się, aby osoby zażywające MTX stosowały kwas foliowy (5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyto MTX ; jeśli dawka MTX była większa niż 15 mg/tydzień można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10-15 mg kwasu foliowego /tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ewentualne działanie uszkadzające szpik, choć niektórzy autorzy uważają, że stosowanie kwasu foliowego może w pewnym stopniu (zazwyczaj niewielkim) ograniczać skuteczność leczenia MTX .”
FSD 2019 Francja	Wytyczne <u>zalecają suplementację kwasem foliowym</u> w dawce 5 mg tygodniowo po 24h od zastosowania metotreksatu . (Poziom rekomendacji: B)
NICE 2017 Wielka Brytania	Wytyczne <u>zalecają stosowanie metotreksatu z suplementacją kwasu foliowego</u> .
Konsensus Ekspertów 2017 Włochy	Ekspertci <u>zalecają suplementację kwasem foliowym</u> co najmniej 24 godziny po podaniu metotreksatu , w celu ograniczenia skutków ubocznych terapii. Fototerapia degraduje kwas foliowy, obniżając jego poziom w surowicy. Niedobór kwasu foliowego w okresie ciąży może przyczynić się do wad układu nerwowego. Z tego powodu rekomenduje się suplementację kwasu foliowego podczas fototerapii i systematyczne monitorowanie jego poziomu.
Rekomendacje z raportu OT.434.39.2016	
Swiss Society of Dermatology and Venerology (SSDV)/Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT) 2016 Szwajcaria	W dalszym ciągu <u>nie osiągnięto konsensusu w sprawie stosowania kwasu foliowego</u> podczas leczenia MTX pacjentów z łuszczycą. Można wskazać, że kwas foliowy redukuje liczbę przypadków z nieprawidłowym wynikiem testów wątrobowych oraz liczbę pacjentów przerywających terapię, a także zaobserwowano trend w kierunku redukcji skutków ubocznych związanych z układem pokarmowym i zapalenia jamy ustnej. Powszechnie stosowana dawka to 5 mg kwasu foliowego podana 24 godziny po otrzymaniu MTX . W przypadku utrzymujących się efektów ubocznych w obrębie układu pokarmowego kwas foliowy może być podany 24 godziny przed MTX .
British Association of Dermatologists (BAD) ^a 2016 Wielka Brytania	Suplementacja <u>kwasem foliowym</u> <u>jest rekomendowana</u> (siła rekomendacji A , poziom dowodów: 1++). W Wielkiej Brytanii praktyka związana z suplementacją <u>kwasem foliowym</u> podczas terapii MTX jest niejednorodna i brakuje jednoznacznych dowodów na optymalny schemat dawkowania. U pacjentów z ciężką łuszczycą niedobór kwasu foliowego mógł występować wcześniej i być związany z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym poprzez hiperhomocysteinemię. Badania wykazały, że kwas foliowy nie wpływa na skuteczność MTX , chociaż większość danych pochodzi od pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych MTX . Dawka kwasu foliowego z poprzednich badań RCT, w których stosowano MTX w łuszczycy, wahała się od 5 mg tygodniowo do 5 mg dziennie. Stosowanie kwasu foliowego zmniejsza skutki uboczne MTX związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności. Brak jest danych, które ostatecznie dowiodłyby, iż stosowanie suplementacji <u>kwasem foliowym</u> przyczynia się do zmniejszenia komplikacji hematologicznych. Metaanaliza nie wykazała żadnej przewagi suplementacji

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	kwasem folinowym nad suplementacją kwasem foliowym . Biorąc pod uwagę, że kwas folinowy jest droższy, obecnie rekomenduje się stosowanie kwasu foliowego . Teoretycznie, kwas foliowy podany tego samego dnia co MTX , może konkurować z MTX o wychwyt komórkowy. Powyższe rekomendacje są takie same dla leczenia chorób skóry innych niż łuszczyca.
<p>European Dermatology Forum (EDF)/European Association for Dermatology and Venereology (EADV)/International Psoriasis Council (IPC) 2015 Europa</p>	<p>Podczas leczenia łuszczycy z zastosowaniem MTX <u>zalecana jest suplementacja kwasem foliowym</u> w dawce 5 mg/tydzień, 24 godziny po podaniu MTX.</p>
<p>European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2013 Europa</p>	<p>W leczeniu łuszczycy plackowatej z zastosowaniem MTX <u>często zalecana jest suplementacja kwasem foliowym</u>, przy czym jest niewiele dowodów na farmakologiczny wpływ tego kwasu na tolerancję MTX.</p>

Podsumowując, na podstawie niniejszego oraz poprzedniego raportu, tj. OT.434.39.2016, można uważać, że suplementacja kwasem foliowym podczas terapii z zastosowaniem metotreksatu w dalszym ciągu stanowi standard leczenia w terapii łuszczycy.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kwas foliowy u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dnia 01.08.2019 r. w bazach PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 30.08.2016 r. (lub rok 2016 – w zależności od możliwości danej bazy danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.39.2016, do którego aneks stanowi niniejsze opracowanie.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem.

Interwencja: kwas foliowy (acidum folicum).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono skrótowy opis przeglądu systematycznego, który został odnaleziony w ramach przeglądu aktualizacyjnego.

Menting 2016

Cel: Podsumowanie dowodów w zakresie dawki testowanej, początkowej, schematu dawkowania, dostosowania dawki i maksymalnej dawki metotreksatu oraz suplementacji kwasu foliowego u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Metodyka: Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z PRISMA (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Wyszukiwanie obejmowało badania RCT oraz wytyczne kliniczne. Przeprowadził go jeden z autorów publikacji, jednakże nie przedstawiono dokładnej daty rozpoczęcia wyszukiwania, natomiast data odcięcia to 26 września 2016 r. Do przeglądu wykorzystano bazy Medline (Ovid), Embase (Ovid), the Cochrane Library z włączeniem wyszukiwania z bazy PubMed. Dodatkowo w celu wyszukiwania rekomendacji klinicznych skorzystano z bazy TRIP oraz NGC (National Guideline Clearinghouse). Sprawdzone także bazę clinicaltrials.gov, by zidentyfikować badania w toku. Dwóch innych autorów publikacji przeprowadziło selekcję publikacji.

Wyniki: Do przeglądu włączono 23 badania RCT obejmujące łącznie 1 206 pacjentów (29 grup terapeutycznych) i 10 wytycznych klinicznych. Na podstawie włączonych publikacji wyodrębniono 2 grupy pod względem dawkowania MTX i 5 wytycznych odnoszących się do takiego dawkowania. Początkowa dawka metotreksatu w randomizowanych badaniach kontrolnych wahała się od 5 do 25 mg tygodniowo, najczęściej była to dawka 7,5 mg lub 15 mg. Wytyczne jednak zalecają stosowanie MTX od 5 do 15 mg tygodniowo.

Metotreksat podawano w pojedynczej dawce w 15 wyszczególnionych grupach leczniczych lub według harmonogramu Weinsteina w 11 grupach, zgodnie z rekomendacjami. 10 grup leczniczych stosowało kwas foliowy, w 2 grupach była taka możliwość, natomiast w 14 grupach nie wyszczególniono tego aspektu, a w 3 grupach nie stosowano kwasu foliowego. 7 z 10 odnalezionych rekomendacji klinicznych zaleca stosowanie kwasu foliowego u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem, mimo jego niejasnego, wg autorów publikacji, wpływu na redukcję działań niepożądanych. Zalecane dawkowanie kwasu foliowego to zakres 1-5 mg dziennie, z wyjątkiem dnia, w którym był stosowany metotreksat. W porównaniu dwóch badań z podobnym dawkowaniem MTX, w jednym kwas foliowy nie był stosowany, a w drugim dawka kwasu foliowego wynosiła 5 mg tygodniowo. Na podstawie tego porównania stwierdzono, że kwas foliowy zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ale wg autorów wpływ na skuteczność leczenia jest dyskusyjny. Suplementacja kwasem foliowym pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem jest rekomendowana przez Konsensus Ekspertów, w celu zmniejszenia ryzyka hepatotoksyczności. Jednakże nie zostało ustalone optymalny schemat dawkowania kwasu foliowego.

Wnioski: Większość wytycznych rekomenduje stosowanie kwasu foliowego u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem, autorzy także sugerują stosowanie metotreksatu.

3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji poniżej przedstawiono dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego dotyczące stosowania kwasu foliowego u pediatrycznych pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem.

Bronckers 2017 (abstrakt konferencyjny)

Cel: zbadanie występowania działań niepożądanych u pediatrycznych pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem oraz wpływu stosowania kwasu foliowego.

Metody: utworzono konsorcjum 20 ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Które stworzyło rejestr dzieci leczonych terapią systemową od grudnia 1990 r. do września 2014 r.

Wyniki: do badania włączono 270 pacjentów pediatrycznych otrzymujących MTX (127 płci męskiej). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił $8,4 \pm 3,6$, a wiek na początku leczenia systemowego $11,5 \pm 3,6$. Spośród tych pacjentów 130 (48,1%) zgłosiło 1 lub więcej zdarzeń niepożądanych związanych z MTX, z czego 67 (51,5%) dotyczyło przewodu pokarmowego. U trzech pacjentów (1,1%) odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane. Kwas foliowy został przepisany 239 (85,2%) pacjentom w trzech różnych schematach podania: raz w tygodniu (1/7) vs. 7 dni w tygodniu (7/7) vs. 6 dni w tygodniu (6/7), unikając dnia, w którym podawano MTX. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu 1 lub więcej zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy różnymi schematami stosowania kwasu foliowego, jednak zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wykazały różnice istotne statystycznie: w przypadku schematu 1/7 (43,7%) vs. schemat 7/7 (16,2%) lub schemat 6/7 (16,5%) ($P < 0,001$) - odsetki skorygowane o czas trwania leczenia. Skuteczność MTX po 6-miesięcznym leczeniu nie różniła się między grupami, z tendencją do zmniejszonej skuteczności ze schematem 7/7.

Wnioski: W tej populacji działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występowały najczęściej u pacjentów stosujących kwas foliowy raz w tygodniu. Zdaniem autorów wyniki te sugerują zasadność wprowadzenia w Europie zmiany w przepisywaniu kwasu foliowego z raz w tygodniu na 6 dni w tygodniu u pacjentów z łuszczycą dziecięcą.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Acidum Folicum Richter

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci z niedokrwistością megaloblastyczną

Kwas foliowy częściowo koryguje objawy hematologiczne zależne od niedoboru witaminy B₁₂, może jednak nasilić objawy neurologiczne. Przed podaniem produktu leczniczego należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w kierunku niedoboru witaminy B₁₂, a w przypadkach wątpliwych bezpieczniej jest podać obie witaminy jednocześnie.

W przypadku potwierdzenia rozpoznania niedokrwistości megaloblastycznej związanej z niedoborem witaminy B₁₂ (w tym również typu Addisona – Biermera) kwas foliowy należy stosować ostrożnie i równocześnie należy podawać witaminę B₁₂.

- Pacjenci z padaczką

W przypadku stosowania kwasu foliowego u chorych leczonych środkami przeciwdrgawkowymi, należy monitorować ich stężenie we krwi. Istnieje ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych.

Działania niepożądane

Kwas foliowy rzadko wywołuje działania niepożądane. Najczęściej występują skórne reakcje alergiczne. Bardzo rzadko może jednak dojść do wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych w postaci obrzęku naczynioruchowego lub skurczu oskrzeli.

Tabela 3. Działania niepożądane wg ChPL Acidum Folicum Richter

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często (1/1 000 do <1/100)	Zaburzenia układu immunologicznego : skórne reakcje alergiczne (wysypka świąd.)
Rzadko ($\geq 1/10000$ do <1/1000)	Zaburzenia żołądka i jelit: gorzki smak w ustach, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka. Zaburzenia psychiczne: brak łaknienia, trudności w zasypianiu, senność, nadmierna pobudliwość nerwowa, depresja.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Z badań przedklinicznych nie uzyskano żadnych obserwacji działań teratogennych i embriotoksycznych.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
BAD 2016	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14816/full
EADV 2013	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12118/full
EDF/EADV/IPC 2015	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13354/full
FSD 2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593704/pdf/JDV-33-464.pdf
Konsensus Ekspertów 2017	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14114
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701
PTD 2018	https://www.termedia.pl/Luszczyca-Rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-II-luszczyca-umiarkowana-do-ciezkiej,56,33304,0,0.html
SSDV/SDNTT 2016	http://www.karger.com/Article/Abstract/445681
Publikacje	
Bronckers 2017	Bronckers I, Paller A, West D, Kievit W, Seyger M. Data from an international pediatric psoriasis registry : use of methotrexate , reported adverse events and recommendations for folic acid prescription. Nederlands tijdschrift voor dermatologie en venereologie. Conference: 18th annual scientific meeting of the nederlandse vereniging voor experimentele dermatologie, NVED 2017. Netherlands, 2017, 27(1), 37 added to CENTRAL: 30 April 2018 2018 Issue 4. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01463710/full
Menting 2016	Menting S.P., Dekker P.M., Limpens J., Hooft L., Spuls P.I., Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation, Acta Dermato-Venereologica. 96 (1) (pp 23-28), 2016
Pozostałe	
ChPL Acidum Folicum Richter	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum Folicum Richter, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=241
Raport OT.434.39.2016	Acidum folicum we wskazaniu: choroby reumatyczne oraz łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.434.39.2016. Warszawa, wrzesień 2016 r.

5. Załączniki

Zal 1. Raport nr AOTMIT OT.434.39.2016 „Acidum folicum we wskazaniu: choroby reumatyczne oraz łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem.” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warszawa, 2016 r.

Zal 2. Opinia Rady Przejrzystości nr 274/2016 z dnia 13 września 2016 r w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy						
Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), 5 mg, 30 tabl.	5909990109210	2,81	3,51	1,96	ryczałt	3,51
Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), 15 mg, 30 tabl.	5909990109319	4,00	5,88	5,88	ryczałt	5,88

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.;

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Zapytanie	Liczba
(((((((((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((systematic*[Title/Abstract])) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) OR (((((((((((guideline*[Title/Abstract])) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]))))))) AND (((("folic acid"[Mesh]) OR "Folic acid"[TIAB])) OR ("Pteroylglutamic Acid"[TIAB]) OR "Vitamin B9"[TIAB]) OR Folate[TIAB]) OR Folvite[TIAB]) OR Folicin[TIAB])) AND ((psoriasis[Mesh] OR psoria*[TIAB]) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh]))	6

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	exp meta analysis/	167815
2.	((meta adj analy\$) or metaanalys\$.tw.	200521
3.	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	182633
4.	1 or 2 or 3	341145
5.	cancerlit.ab.	722
6.	cochrane.ab.	94014

Numer	Zapytanie	Liczba
7.	embase.ab.	99654
8.	(psychlit or psychlit).ab.	996
9.	(psychinfo or psycinfo).ab.	27614
10.	(cinahl or cinhal).ab.	28951
11.	science citation index.ab.	3412
12.	bids.ab.	586
13.	or/5-12	156174
14.	reference lists.ab.	17883
15.	bibliograph\$.ab.	20190
16.	hand-search\$.ab.	7851
17.	manual search\$.ab.	4920
18.	relevant journals.ab.	1313
19.	14 or 15 or 16 or 17 or 18	46773
20.	data extraction.ab.	22952
21.	selection criteria.ab.	34057
22.	20 or 21	54930
23.	review.pt.	2348276
24.	22 and 23	27289
25.	letter.pt.	950820
26.	editorial.pt.	596508
27.	animal/	1082088
28.	human/	17976237
29.	27 not (27 and 28)	773391
30.	or/25-26,29	2309092
31.	4 or 13 or 19 or 24	403862
32.	31 not 30	392946
33.	exp "folic acid"/	51073
34.	("folic acid" or folate).ti,ab,hw.	66169
35.	("acide folique ccd" or "acfol" or "acido folico" or "apo-folic" or "filicine" or "folacin" or "folart" or "folate*" or "foldine" or "foliamin" or "folic acid*" or "folicet" or "folicid" or "folina" or "folinsyre" or "folitab" or "folium acid" or "folivit" or "folsan" or "folverlan" or "folvite" or "gravi-fol" or "ingafol" or "lafol" or "lexpel" or "megafol" or "pteroyl glutamate" or "pteroyl l glutamic ac" or "pteroyl monoglutamate" or "pteroylglutamate" or "pteroylglutamic acid" or "pteroylmonoglutamate" or "pteroylmonoglutamic a" or "rubiefol" or "sodium folate" or "vifolin" or "vitamin bc" or "vitamin m").ti,ab,hw.	66510
36.	or/33-35	66510

Numer	Zapytanie	Liczba
37.	exp psoriasis/	73021
38.	psoria*.ti,ab,hw.	78782
39.	37 or 38	79653
40.	and/32,36,39	42
41.	2016-2019	7

Tabela 7. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Numer	Zapytanie	Liczba
1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3132
2	"folic acid":ti,ab,kw or "Pteroylglutamic Acid":ti,ab,kw or "Vitamin B9":ti,ab,kw or Folate:ti,ab,kw or Folvite:ti,ab,kw or Folacin:ti,ab,kw or "Vitamin m":ti,ab,kw	5082
3	#1 or #2	6468
4	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2959
5	psoriasis:ti,ab,kw or psoria*:ti,ab,kw	8003
6	#4 or #5	8003
7	#3 and #6	42
8	30.08.2016-01.08.2019	21