



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Metotreksat**  
**we wskazaniu:**  
**choroby autoimmunizacyjne**  
**inne niż określone w ChPL**

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

Raport nr: OT.4321.48.2019

(Aneks do raportu nr: OT.434.61.2016)

Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. <b>Choroby autoimmunizacyjne .....</b>	<b>10</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.2.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit .....</i>	<i>10</i>
3.1.2.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby .....</i>	<i>11</i>
3.1.2.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy .....</i>	<i>11</i>
3.1.2.4. <i>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic .....</i>	<i>11</i>
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	11
3.1.3.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit .....</i>	<i>11</i>
3.1.3.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby .....</i>	<i>11</i>
3.1.3.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy .....</i>	<i>12</i>
3.1.3.4. <i>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic .....</i>	<i>12</i>
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	12
3.1.4.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit .....</i>	<i>12</i>
3.1.4.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby .....</i>	<i>12</i>
3.1.4.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy .....</i>	<i>12</i>
3.1.4.4. <i>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic .....</i>	<i>13</i>
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	16
5.2. Zestawienie jednostek chorobowych .....	17
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji .....	18

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 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.434.61.2016 z 10 stycznia 2017 r. (będącego aktualizacją raportu AOTM-OT-434-34/2014 z 8 stycznia 2015 r.), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r. (zlecenie nr 009/2017 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 5-6.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT ze stycznia 2017 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od 2017 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej chorób autoimmunizacyjnych:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIZD), <http://www.ptghizd.pl/>
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>

Choroby wątroby i dróg żółciowych:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN) <http://www.espghan.org/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>

Choroby reumatyczne:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>, <https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia-18/Archiwum>, [https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia\\_Suplement-48/Numer-1-2016](https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016)
- The European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/index.cfm>
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), <http://eustar.org/>
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), [www.ilar.org](http://www.ilar.org)

Choroby skóry (pęcherzyca, bielactwo)

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF), <https://www.euroderm.org/home>
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Choroby hematologiczne:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), <https://ptohd.pl/>
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>

Choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIM) <https://www.ectrims.eu/>

Choroby tarczycy:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/>
- European Society of Endocrinology (ESA), <https://www.esa-hormones.org/focus-areas/thyroid/>
- European Thyroid Association (ETA), [https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta\\_guidelines.html](https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html)

Cukrzyca typu 1:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://cukrzyca.info.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/>

Do wszystkich jednostek chorobowych:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>
- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), <https://www.efis.org/>
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki Google, z zastosowaniem słów kluczowych:
  - [nazwa jednostki chorobowej]
  - european/international/world
  - guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje

### **Wyniki wyszukiwania:**

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono:

- **Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit (NChZJ):**
  - pięć wytycznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z czego dwie dedykowane populacji dziecięcej (europejskie ECCO-ESPGHAN 2018a i ECCO-ESPGHAN 2018b), a pozostałe przedstawiające wspólne rekomendacje dla pacjentów dorosłych i dzieci (polskie PTG-E 2017, europejskie ECCO 2017a i ECCO 2017b);
  - jedno wytyczne dotyczące NChZJ przedstawiające rekomendacje dla pacjentów dorosłych (polskie wytyczne Grupy roboczej PTG-E ds. NChZJ 2017);
- **choroby wątroby i dróg żółciowych:** trzy wytyczne: polskie PTG-E 2017, europejskie EASL 2017 i ESPGHAN 2018;
- **choroby reumatyczne (w tym choroby mięśni i tkanki łącznej zaliczane do chorób reumatycznych):** wytycznych: europejskie EULAR 2019 - Ramos-Casals 2019 (zespół Sjögren'a), EULAR 2019 – Fanouriakis 2019 (toczeń rumieniowaty układowy), EULAR 2018 – Ehlers 2018 (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic), EULAR – Andreoli 2017 (leczenie u kobiet toczenia rumieniowatego układowego), EDF 2017 – Knobler 2017 (stwardniające choroby skóry), międzynarodowe International Consensus - Giacomelli 2017 (autoimmunizacyjne choroby reumatyczne, w tym twardzina układowa);
- **pęcherzyca:** wytyczne międzynarodowe International Panel of Experts – Murell 2018;
- **choroby hematologiczne:** europejskie wytyczne JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) dotyczące małopłytkowości idiopatycznej (ITP);
- **stwardnienie rozsiane (SM):** europejskie wytyczne ECTRIMS/EAN 2018;
- **autoimmunizacyjne choroby tarczycy:** europejskie wytyczne ETA 2018 dotyczące choroby Gravesa-Basedowa;
- **cukrzyca typu 1:** polskie wytyczne PTD 2019;

### **Podsumowanie rekomendacji:**

#### **Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit**

W wytycznych dotyczących WZJG metotreksat wymieniany jest wśród leków stosowanych w przypadku steroidooporności.

## Choroby wątroby i dróg żółciowych

W polskich wytycznych PTG-E 2017 i europejskich EASL 2017 i ESPGHAN 2018 nie odniesiono się do metotreksatu.

## Choroby reumatyczne (w tym choroby mięśni i tkanki łącznej zaliczane do chorób reumatycznych)

Europejskie wytyczne EULAR 2019 - Fanouriakis 2019 zalecają stosowanie metotreksatu u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym nieodpowiadających na hydroksychlorochinę (HCQ) oraz u pacjentów u których nie ma możliwości obniżenia dawki GC do dawek akceptowalnych przy przewlekłym stosowaniu. Wytyczne EULAR 2017– Andreoli 2017 zwracają jednak uwagę, że kobiet w ciąży należy unikać stosowania metotreksatu ze względu na jego możliwą teratogenność. Metotreksat jest zalecany przez wytyczne International Consensus - Giacomelli 2017 oraz EDF 2017 – Knobler 2017 w leczeniu twardziny układowej, a także jako lek pozwalający na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów w leczeniu zespołu Sjögren'a (EULAR 2019 - Ramos-Casals 2019) i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic EULAR 2018 – Ehlers 2018.

## Pęcherzyca

W międzynarodowych wytycznych International Panel of Experts – Murell 2018 nie odniesiono się do metotreksatu.

## Choroby hematologiczne

W europejskich wytycznych JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) dotyczących leczenia małopłytkowości idiopatycznej (ITP) nie odniesiono się do metotreksatu.

## Stwardnienie rozsiane (SM)

W europejskich wytycznych ECTRIMS/EAN 2018 nie odniesiono się do metotreksatu.

## Autoimmunizacyjne choroby tarczycy

W europejskich wytycznych ETA 2018 dotyczących choroby Gravesa-Basedowa nie odniesiono się do metotreksatu.

## Cukrzyca typu 1

W polskich wytycznych PTD 2019 nie odniesiono się do metotreksatu.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nieswoistych chorób zapalnych jelit

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b>	
PTG-E 2017 (Polska)	<u>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</u> <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - Leczenie farmakologiczne</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .
Grupa robocza PTG-E ds. NChZJ 2017 (Polska)	<u>Standard opieki nad dorosłym pacjentem z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit (NChZJ) – choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita</u> W leczeniu NChZJ stosuje się: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne z różnych grup (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, <b>metotreksat</b> , cyklosporyna A), leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab). <u>Algorytmy postępowania opartego na dowodach medycznych i wytycznych:</u> <b>Metotreksat</b> nie pojawia się w algorytmach dotyczących WJZG (jest wymieniany w algorytmach dotyczących ChLC, które jest wskazaniem zarejestrowanym).
ECCO 2017a – Magro 2017 (Europa)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – definicje, diagnostyka, objawy pozajelitowe, ciąża, nowotwory, leczenie chirurgiczne, przetoki</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 1 <u>Artropatia u pacjentów z WJZG</u> <b>Metotreksat</b> (MTX) jest uznawany za nieskuteczny u pacjentów z artropatią z zajęciem stawów kręgosłupa. <u>Plodność u pacjentów z WJZG</u> <b>Metotreksat</b> powoduje odwracalną oligospermie i jest przeciwwskazany u mężczyzn zamierzających zostać ojcami. Ekspozycja płodu na większość leków stosowanych w leczeniu WJZG jest uznawana za obciążona niskim ryzykiem, poza <b>metotreksatem</b> i talidomidem [EL2].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rak jelita grubego u pacjentów z WZJG</u></p> <p>Leki immunosupresyjne (np. tiopuryny i <b>metotreksat</b>) i biologiczne (anty-TNF) teoretycznie mogą albo zwiększać ryzyko raka jelita grubego poprzez swoje działanie immunosupresyjne albo mieć działanie chemoprewencyjne poprzez redukcję chronicznego stanu zapalnego błon śluzowych. Brak jest danych dotyczących <b>MTX</b> i anty-TNF, dane dotyczące tiopuryn są sprzeczne.</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p>
ECCO 2017 – Harbord 2017 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 2: aktualne leczenie</p> <p><u>Leczenie w zależności od przebiegu choroby</u></p> <p><b>Metotreksat</b> jest rekomendowany pacjentom ze steroidoopornością (EL2).</p> <p>W badaniu RCT Carbonell 2016 nie wykazano statystycznie istotnej przewagi MTX nad PLC w indukcji remisji bez podawania kortykosteroidów, niemniej jednak w 16 tygodniu badania w grupie MTX indukcja klinicznej remisji bez podawania kortykosteroidów była obserwowana częściej niż w grupie PLC, i było związane z lepszą kontrolą objawów związanych z chorobą.</p> <p><u>Leki stosowane w podtrzymaniu remisji</u></p> <p>Obecnie brak jest wystarczających dowodów aby rekomendować <b>metotreksat</b> w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG (konsensus), co potwierdzają wyniki przeglądu Cochrane (Wang 2015).</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p>
ECCO-ESPGHAN 2018a – Turner 2018a (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci</u> – część 1: opieka ambulatoryjna</p> <p><b>Metotreksat</b> w rzadkich przypadkach może być rozważony do stosowania u pacjentów z WZJG u których leczenie tiopurynami okazało się nieskuteczne lub nietolerowane i brak jest innych możliwości terapeutycznych (zgodność 91%).</p> <p>Stopień zgodności w oparciu o wyniki głosowania ekspertów.</p>
ECCO-ESPGHAN 2018b – Turner 2018b (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci</u> – część 2: ciężkie zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. acute severe colitis, ASC)</p> <p>Leczenie drugiej linii</p> <p>U dzieci, u których rozwinęło steroidooporne ciężkie zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występuje szczególne ryzyko konieczności przeprowadzenia w ciągu roku kolecystektomii. Z tego względu rekomenduje się dodanie leków immunomodulujących do terapii pacjentów z odpowiedzią na leczenie inflaksumabem przez przynajmniej 6 miesięcy. Preferowane są tiopuryny względem <b>metotreksatu</b> ze względu na ich wyższość w leczeniu zapalenia jelita grubego. Niemniej jednak stosowanie <b>metotreksatu</b> zmniejsza ryzyko wystąpienia chłoniaka i z tego względu stosunek korzyści do ryzyka powinien być rozważony indywidualnie (zgodność 100%).</p> <p>Stopień zgodności w oparciu o wyniki głosowania ekspertów.</p>

\* <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

**ASC** – ciężkie zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. acute severe colitis); **ECCO** - European Crohn's and Colitis Organisation; **ESPGHAN** - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **NChZJ** – nieswoiste choroby zapalne jelit; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; **WZJG** - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób wątroby i dróg żółciowych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicy dróg żółciowych dla lekarzy POZ</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b>.</p>
EASL 2017 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące pierwotnej marskości żółciowej (primary biliary cholangitis, PBC)</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b>.</p>
ESPGHAN 2018 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące autoimmunizacyjnych chorób wątroby u dzieci</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b>.</p>

**AIH** – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby; **EASL** - European Association for the Study of the Liver; **ESPGHAN** - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **PBC** – pierwotna marskość żółciowa; **POZ** – podstawowa opieka zdrowotna; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne;

**Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób reumatycznych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EULAR 2019 - Ramos-Casals 2019 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Sjögren'a</u></p> <p>Leki immunosupresyjne powinny być stosowane przede wszystkim jako leki pozwalające na zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów, brak jest dowodów wskazujących na przewagę któregoś z tych leków nad innymi (LoE 4, LoA 8.9).</p> <p>Brak badań <i>head-to-head</i> porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków immunosupresyjnych (leflunomid, <b>metotreksat</b>, azatiopryna, mykofenolan, cyklofosfamid) u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögren'a spełniających kryteria 2002/2016 (SJS-2002) nie pozwala na rekomendowanie któregoś z tych leków bardziej niż innych, z wyjątkiem sytuacji, gdy wymagane jest wzięcie pod uwagę charakterystyk pacjentów i schorzeń współistniejących w kontekście bezpieczeństwa leczenia.</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<a href="http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/">http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</a>).</p> <p>Zalecenia powstałe w drodze konsensusu ekspertów: poziom zgodności (<i>levels of agreement</i>, LoA) od 0 do 10 (0 - brak zgody, 10 - pełna zgoda).</p>
<p><b>EULAR 2019 – Fanouriakis 2019 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące toczenia rumieniowatego układowego</u></p> <p>U pacjentów nieodpowiadających na hydroksychlorochinę (HCQ), stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GC), a także u pacjentów u których nie ma możliwości obniżenia dawki GC do dawek akceptowalnych przy przewlekłym stosowaniu, należy rozważyć dodanie do terapii leków immunomodulujących/immunosupresyjnych, takich jak: metotreksat (1b/B), azatiopryna, (2b/C) lub mykofenolan (2a/B).</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1a – przegląd systematyczny badań RCT; 1b – wysokiej jakości badanie RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – badanie kohortowe lub badanie RCT niskiej jakości</p>
<p><b>EULAR 2018 – Ehlers 2018 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic</u></p> <p>Zastosowanie wspomagająco <b>metotreksatu</b> pozwala na zmniejszenie skumulowanej dawki glikokortykosteroidów.</p> <p>Wytyczne powstałe w wyniku konsensusu ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny dowodów naukowych.</p>
<p><b>EULAR – Andreoli 2017 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia u kobiet toczenia rumieniowatego układowego i zespołu antyfosfolipidowego</u></p> <p>Leki w zapobieganiu i leczeniu zaostrzeń toczenia rumieniowatego układowego u kobiet w ciąży: (...) należy unikać stosowania <b>metotreksatu</b> (...) ze względu na jego możliwą teratogenność.</p> <p>W części wytycznych odnoszącej się do metotreksatu nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p><b>International Consensus - Giacomelli 2017 (Świat)</b></p>	<p><u>Konsensus dotyczący poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami reumatycznymi</u></p> <p><u>Twardzina układowa (ang. <i>systemic sclerosis</i>)</u></p> <p>W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano, że <b>metotreksat</b> i leki biologiczne są skuteczne w leczeniu zapalenia stawów związanego z twardziną układową (poziom dowodów naukowych: 3; siła rekomendacji: D)</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<a href="http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/">http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</a>).</p> <p>Zalecenia powstałe w drodze konsensusu ekspertów.</p>
<p><b>EDF 2017 – Knobler 2017 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stwardniających chorób skóry. Część 1: zlokalizowane twardzina skóry, twardzina układowa i zespoły nakładające się.</u></p> <p><b>Metotreksat</b> jest dobrze znanym lekiem immunosupresyjnym o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa, stosowanym u dorosłych i dzieci w leczeniu zlokalizowanej twardziny skóry.</p>

**EDF** - European Dermatology Forum; **EULAR** - European League Against Rheumatism



**Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pęcherzycy zwykłej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
International Panel of Experts – Murell 2018 (Świat)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pęcherzycy</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

**Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób hematologicznych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria)	<u>Wytyczne dotyczące małopłytkowości idiopatycznej (ang. Immune Thrombocytopenia, ITP)</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

ITP – małopłytkowość idiopatyczna (ang. Immune Thrombocytopenia); **JWG** - Joint Working Group of German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Austrian Society for Hematology and Medical Oncology (OGHO), the Swiss Society for Hematology (SGH), the Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH).

**Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECTRIMS/EAN 2018 (Europa)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego stwardnienia rozsianego</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

EAN - European Academy of Neurology; **ECTRIM** - European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis

**Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących autoimmunizacyjnych chorób tarczycy**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ETA 2018 (Europa)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Gravesa-Basedowa</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

ETA - European Thyroid Association

**Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 1**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2019 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę</u> Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy typu 1: W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Choroby autoimmunizacyjne

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w grudniu 2016 r. (raport nr OT.434.61.2016) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających metotreksat w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.12.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2016 r., tj. wyszukiwano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.61.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi<sup>1</sup>

**Interwencja:** metotreksat<sup>2</sup>.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne, metaanalizy.

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 4 przeglądy systematyczne dotyczących następujących wskazań: nieswoiste choroby zapalne jelit – uwzględniając niezarejestrowane wskazanie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (Damiao 2019), pierwotna marskość żółciowa wątroby (Saffioti 2017), toczeń rumieniowaty układowy (Tian 2018), olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic (Monti 2019). Dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych, do których ograniczono wyszukiwanie (zgodnie z raportem nr OT.434.61.2016), nie odnaleziono doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

###### 3.1.2.1. Nieswoiste choroby zapalne jelit

###### Damiao 2019

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności konwencjonalnych terapii stosowanych w umiarkowanych i ciężkich postaciach nieswoistych chorób zapalnych jelit (*ang. moderate to severe inflammatory bowel disease, MS-IBD*). Do metaanalizy włączono 7 metaanaliz i 20 badań pierwotnych dotyczących dorosłych pacjentów z Chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), z czego stosowania metotreksatu (MTX) u pacjentów z WZJG dotyczyły 2 metaanalizy: Chande 2014 obejmująca pacjentów z indukcją remisji klinicznej, uwzględniająca badania z 30-36 tygodniowym okresem obserwacji (N=113) porównujące MTX p.o. 12,5-15 mg/tydz. vs placebo, MTX vs 6-MP i MTX vs 5-ASA, oraz metaanaliza Wang 2015 dotycząca leczenia podtrzymującego w fazie klinicznej remisji, obejmująca badania z 36-72 tygodniowym okresem obserwacji porównujące pacjentów z WZJG (N=113) porównujące MTX p.o. 12,5-15 mg/tydz. vs placebo (N=32), MTX vs 5-ASA (N=9) i MTX vs 6-MP (N=18).

<sup>1</sup> Wyboru jednostek chorobowych dokonano w oparciu o raport OT.434.61.2016 (szczegółowe informacje Zał. 5.2 niniejszego opracowania). Zawężenia do jednostek chorobowych dokonano na etapie selekcji abstraktów.

<sup>2</sup> We wskazaniu pozarejestryjnym „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” refundowane są preparaty Ebetrexat, Metrex, Methofill i Methofill SD w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do podania podskórnego, domięśniowego lub dożylnego (załącznik 5.1). Jednakże ze względu na to, że wytyczne kliniczne zalecając metotreksat nie doprecyzowują postaci i drogi podania (rozdz. 2), w wyszukiwaniu nie stosowano ograniczenia co do postaci i drogi podania leku. W przypadku nieodnalezienia dowodów dotyczących refundowanej postaci metotreksatu, przedstawiono wyniki dotyczące formy doustnej.

### 3.1.2.2. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

#### Saffioti 2017

Celem przeglądu systematycznego była ocena względnych korzyści i zagrożeń związanych z różnymi opcjami farmakoterapii w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, przy wykorzystaniu metaanalizy sieciowej. Jednak ze względu na brak możliwości oceny homogeniczności potencjalnych czynników zakłócających w poszczególnych badaniach, odstąpiono od jej przygotowania. Zamiast metaanalizy sieciowej dokonano oceny porównywalnych korzyści i zagrożeń różnych interwencji przy użyciu standardowej metodologii Cochrane. Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 74 badania (5902 pacjentów), z czego zastosowania metotreksatu (MTX) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych dotyczyły badania: *Combes 2005*, *Gonzalezkoch 1997*, *Hendrickse 1999*, *Kaplan 1999*, *Steenbergen 1994*.

### 3.1.2.3. Toczeń rumieniowaty układowy

#### Tian 2018

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena bezpieczeństwa stosowania leków immunosupresyjnych, biologicznych i glikokortykosteroidów w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE). Do analizy włączono 44 badania (9898 pacjentów), w których oceniano stosowanie CYC, AZA, MMF, TAC, CsA, metotreksatu (MTX), RTX, belimumabu i LEF. Z tego trzy badania dotyczyły stosowania MTX (w dawce 7,5–20 mg/tydzień, brak informacji o drodze podania: Fortin 2008 (MTX vs PLC, N=86), Islam 2012 (MTX vs chlorochina, N=37), Carneiro 1999 (MTX vs PLC, N=41).

### 3.1.2.4. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

#### Monti 2019

Celem przeglądu systematycznego była analiza obecnych dowodów naukowych dotyczących leczenia zapalenia dużych naczyń (ang. *large vessel vasculitis*, LVV) przed wykonaniem aktualizacji wytycznych EULAR 2018. Skupiono się na danych dotyczących olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. *giant cell arteritis*, GCA). Zidentyfikowano ogółem 287 publikacji, z czego zastosowania w leczeniu GCA metotreksatu (MTX) p.o. w połączeniu z glikokortykosteroidami (GC) dotyczyły 4 badania RCT z okresem obserwacji trwających 12-24 m-ce: porównanie GC+MTX vs GC+PLC: Hoffman 2002 (N=98), Jover 2001 (N=42), Spiera 2001 (N=21), van der Veen 1996 (N=40) oraz metaanaliza Mahr 2007 obejmująca trzy z tych badań (Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001). Ponadto przedstawiono wyniki długoterminowego badania obserwacyjnego Leon 2017 (N=108, MTX 10-15 mg/tydz.).

## 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

### 3.1.3.1. Nieswoiste choroby zapalne jelit

#### Damiao 2019

Zarówno w indukcji remisji klinicznej w WZJG (Chande 2014) jak i podtrzymania remisji klinicznej w WZJG (Wang 2015) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między MTX a PLC, 6-MP i 5-ASA.

Chande 2014: MTX vs PLC: RR: 0,96; 95%CI: 0,58-1,59, vs 6-MP: RR: 0,74; 95%CI: 0,43-1,29, vs 5-ASA: RR: 2,33; 95%CI: 0,66-3,64. Wang 2015: MTX vs PLC: RR: 0,64; 95%CI: 0,28-1,45, vs 5-ASA: RR: 1,12; 95%CI: 0,06-20,71, vs 6-MP: RR: 0,22; 95%CI: 0,03-1,45.

Wg autorów metaanalizy Wang 2015 otrzymane wyniki obarczone są dużą dozą niepewności. Autorzy podkreślają, że nie wiadomo, czy wyższe dawki MTX lub jego pozajelitowe stosowanie mogłyby być skuteczne w zmniejszeniu objawów WZJG i zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia badań w tym kierunku.

### 3.1.3.2. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

#### Saffioti 2017

Autorzy wskazują, że na podstawie odnalezionych dowodów bardzo niskiej jakości, nie ma obecnie możliwości wykazania, że jakkolwiek interwencja jest korzystna w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych.

### 3.1.3.3. *Toczeń rumieniowaty układowy*

#### **Tian 2018**

W przeglądzie systematycznym Tian 2018 nie oceniano skuteczności klinicznej.

### 3.1.3.4. *Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic*

#### **Monti 2019**

Dodanie MTX do terapii zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy,

Wg metaanalizy Mahr 2007 zastosowanie MTX zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej remisji choroby wolnej od stosowania leków (HR 2,84;  $p < 0,001$ ), Ryzyko pierwszego nawrotu choroby dla porównania MTX vs HR wyniosło 0,65 (95% CI 0,44 to 0,98;  $p = 0,004$ ), drugiego nawrotu choroby 0,65 (95% CI 0,44 to 0,98;  $p = 0,004$ ), for a second relapse: 0,49 (95% CI 0,44 to 0,98;  $p = 0,02$ ). Przewaga MTX nad placebo staje się widoczna po 24-36 tygodniach terapii, co sugeruje, że czas obserwacji w badaniach może mieć wpływ na ich wyniki.

Skuteczność i bezpieczeństwo MTX zostało potwierdzone w długoterminowym badaniu obserwacyjnym Leon 2017 (okres obserwacji do 8,4 roku) zarówno u nowozdiagnozowanych pacjentów jak i w przypadku stosowania jako terapii dodanej przy nawrocie choroby. Stosowanie MTX w maksymalnej dawce 15 mg/tydzień było bezpieczne, a odsetek przerwania leczenia ze względu na jego nieskuteczność – niski (2,8/100 pacjento-lat).

## 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### 3.1.4.1. *Nieswoiste choroby zapalne jelit*

#### **Damiao 2019**

W przeglądzie systematycznym Damiao 2019 nie oceniano bezpieczeństwa.

### 3.1.4.2. *Pierwotna marskość żółciowa wątroby*

#### **Saffioti 2017**

Odsetek zgonów (maksymalny *follow-up*) był wyższy w grupie leczonej MTX w porównaniu do grupy nieleczonej (OR=8,83, 95%CI: 1,01-76,96; 60 pacjentów; 1 badanie; niska jakość dowodów. Różnice dla porównania MTX+UDCA vs UDCA nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=1,17, 95%CI: 0,55-2,51, 290 pacjentów, 2 badania).

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi był wyższy w grupie MTX+UDCA vs UDCA (OR 115,00, 95%CI: 4,98-2657,48; 25 pacjentów; 1 badanie). Liczba zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie MTX+UDCA vs UDCA (skorygowany wskaźnik 30,6 vs 0,0 zdarzeń/100 pacjentów, RR= 30,64, 95% CI 1,84-510,76; 27 pacjentów, 1 badanie).

### 3.1.4.3. *Toczeń rumieniowaty układowy*

#### **Tian 2018**

W ramach przeprowadzonej metaanalizy oceniano: śmiertelność, rezygnację z udziału w badaniu ze względu na zdarzenia niepożądane (AEs), występowanie AEs i poważnych AEs (SAEs), takich jak poważne infekcje, poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe, poważna leukopenia, leukopenia, niewydolność jajników, zaburzenia menstruacyjne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań (29 badań; 8762 pacjentów) była śmiertelność ze wszystkich przyczyn, jednak żaden z ocenianych leków nie był bezpieczniejszy od pozostałych w tym zakresie. Rezygnację z badania w związku z wystąpieniem AEs raportowano w 29 badaniach (8371 pacjentów).

U pacjentów leczonych MTX występowało statystycznie istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż u pacjentów leczonych chlorochiną. W publikacji podano wyniki chlorochina vs MTX (OR=0,09, 95% CI: 0,02-0,44).

#### 3.1.4.4. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

##### Monti 2019

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym Leon 2017 (okres obserwacji do 8,4 roku) potwierdzono, że stosowanie MTX w maksymalnej dawce 15 mg/tydzień jest bezpieczne.

## 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Według przeglądu systematycznego Damiao 2019 dotyczącego NChZJ, zarówno w indukcji remisji klinicznej w WZJG (Chande 2014) jak i podtrzymaniu remisji klinicznej w WZJG (Wang 2015) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między MTX a PLC, 6-MP i 5-ASA. Autorzy włączonej do przeglądu metaanalizy Wang 2015 wskazują, że otrzymane wyniki obarczone są dużą dozą niepewności i podkreślają konieczność zbadania, czy wyższe dawki MTX lub jego pozajelitowe stosowanie mogłoby być skuteczne w zmniejszeniu objawów WZJG.

Konkluzją autorów przeglądu systematycznego Saffioti 2017 dotyczącego pierwotnej marskości żółciowej wątroby jest to, że na podstawie odnalezionych dowodów bardzo niskiej jakości, nie ma obecnie możliwości wykazania, aby jakakolwiek ze stosowanych interwencji, w tym metotreksat, była korzystniejsza od innych.

W przypadku toczenia rumieniowatego układowego (SLE) według przeglądu Tian 2018, którego celem była ocena bezpieczeństwa leków stosowanych w SLE, stosowanie MTX wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż stosowanie chlorochiny.

Według przeglądu systematycznego Monti 2019 dotyczącego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic dodanie MTX do terapii zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy, a długoterminowe badanie obserwacyjne potwierdziło bezpieczeństwo stosowania MTX.

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Metotreksat jest stosowany w chorobach autoimmunizacyjnych, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zależy od danej jednostki chorobowej.

## 4. Źródła

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ)	
<b>Badania wtórne</b>	
Damiao 2019	Damiao A, et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. <i>World J Gastroenterol</i> 2019 March 7; 25(9): 1142-1157
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
ECCO 2017a	Magro F, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jun 1;11(6):649-670. <a href="https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/6/649/2966917">https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/6/649/2966917</a>
ECCO 2017b	Harbord M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jul 1;11(7):769-784. <a href="https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/7/769/2962457">https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/7/769/2962457</a>
ECCO-ESPGHAN 2018a	Harbord M, et al. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Dec 4;11(12):1512. <a href="https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/12/1512/4560786">https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/12/1512/4560786</a>
ECCO-ESPGHAN 2018b	Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Aug;67(2):257-291. <a href="https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.24.aspx">https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.24.aspx</a>
PTG-E 2017a	Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Aug;67(2):292-310. <a href="https://journals.lww.com/jpgn/FullText/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.25.aspx">https://journals.lww.com/jpgn/FullText/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.25.aspx</a>
	Goncياز M, et al. Wytoczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego (2017). <i>Lekarz POZ</i> . 2017; 3(1):1-11. <a href="http://www.ptg-e.org.pl/Wytoczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-2017-.239.html">http://www.ptg-e.org.pl/Wytoczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-2017-.239.html</a>
Choroby reumatyczne	
<b>Badania wtórne</b>	
Monti 2019	Monti S, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. <i>RMD Open</i> 2019; 5(2):e001003.
Tian 2018	Tian J, et al. "Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis." <i>Lupus science &amp; medicine</i> 5.1 (2018): e000253.
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
EULAR 2018 – Ehlers 2018	Ehlers L, et al. 2018 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in giant cell arteritis <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214755 Published Online First: 21 March 2019. <a href="https://ard.bmj.com/content/78/9/1160">https://ard.bmj.com/content/78/9/1160</a>
EULAR 2019 - Ramos-Casals 2019	Ramos-Casals M, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2019 Oct 31. pii: annrheumdis-2019-216114. <a href="https://ard.bmj.com/content/early/2019/10/31/annrheumdis-2019-216114">https://ard.bmj.com/content/early/2019/10/31/annrheumdis-2019-216114</a>
EULAR – Andreoli 2017	Andreoli L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Mar;76(3):476-485. <a href="https://ard.bmj.com/content/76/3/476">https://ard.bmj.com/content/76/3/476</a>
International Consensus - Giacomelli 2017	Giacomelli R, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. <i>Autoimmun Rev</i> . 2017 Sep;16(9):911-924. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217301830?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217301830?via%3Dihub</a>
EDF 2017 – Knobler 2017	Knobler R et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. <i>Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 Sep;31(9):1401-1424. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14458">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14458</a>
EULAR 2019 – Fanouriakis 2019	Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2019 Jun;78(6):736-745. <a href="https://ard.bmj.com/content/78/6/736.long">https://ard.bmj.com/content/78/6/736.long</a>

**Choroby wątroby i dróg żółciowych****Badania wtórne**

Saffiotti F, et al. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 28;3:CD011648. doi: 10.1002/14651858.CD011648.pub2

**Rekomendacje kliniczne**

EASL 2017 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/the-diagnosis-and-management-of-patients-with-primary-biliary-cholangitis>

ESPGHAN 2018 Mieli-Vergani G, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):345-360. [http://www.espghan.org/fileadmin/user\\_upload/guidelines\\_pdf/Hep\\_Nutr/Diagnosis\\_and\\_Management\\_of\\_Pediatric\\_Autoimmune.pdf](http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/Diagnosis_and_Management_of_Pediatric_Autoimmune.pdf)

PTG-E 2017b Hartleb M, et al. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych (2017). *Lekarz POZ.* 2017; 4:225-248 <http://www.ptg-e.org/pl/Rekomendacje-postepowania-u-chorych-z-zaburzeniami-czynnosci-watroby-i-kamica-drog-zolciowych-2017-211.html>

**Pęcherzyca****Rekomendacje kliniczne**

International Panel of Experts – Murrell 2018 Murrell DF, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 10. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30207-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30207-X/fulltext)

**Choroby hematologiczne****Rekomendacje kliniczne**

JWG 2018 Matzdorff A, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1–30. <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>

**Stwardnienie rozsiane****Rekomendacje kliniczne**

ECTRIMS/EAN 2018 Montaban X, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2):96-120. [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458517751049?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458517751049?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)

**Choroby tarczycy****Rekomendacje kliniczne**

ETA 2018 Kahaly GJ, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7(4):167-186. <https://www.karger.com/Article/FullText/490384>

**Cukrzyca typu 1****Rekomendacje kliniczne**

PTD 2019 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2018;7(1):1-90. [https://journals.viamedica.pl/clinical\\_diabetology/article/view/DK.2018.0001](https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2018.0001)

**Inne**

OT.434.61.2016 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/009/RPT/OT.434.61.2016\\_Off-label\\_Metotreksat\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/RPT/OT.434.61.2016_Off-label_Metotreksat_BIP.pdf)

ChPL Metex Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 9.12.2019)

ChPL Ebetrexat Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 9.12.2019)

## 5. Załączniki

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

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające metotreksat refundowane we wskazaniu pozarejestrycyjnym choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	74,37	78,09	89,51	89,08	ryczałt	3,63
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	101,20	106,26	119,38	118,77	ryczałt	3,81
	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	155,84	163,63	179,05	178,16	ryczałt	4,09
	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	211,11	221,67	238,79	237,55	ryczałt	4,65
	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	266,86	280,20	298,47	296,93	ryczałt	5,81
	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	322,55	338,68	358,10	356,32	ryczałt	6,90
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84
	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	372,60	391,23	412,39	412,39	ryczałt	6,40
	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	521,64	547,72	572,34	572,34	ryczałt	8,96
	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	670,68	704,21	732,29	732,29	ryczałt	11,52
	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	819,72	860,71	892,25	892,25	ryczałt	14,08
	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	894,24	938,95	972,22	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,63	19,56	24,52	22,27	ryczałt	5,45
	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,84	26,08	32,04	29,69	ryczałt	5,55
	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,05	32,60	39,44	37,12	ryczałt	5,52
	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,26	39,12	46,81	44,54	ryczałt	5,47
	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,47	45,64	54,18	51,96	ryczałt	5,42
	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,68	52,16	61,28	59,39	ryczałt	5,09
	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,89	58,68	68,37	66,81	ryczałt	4,76
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	62,10	65,21	75,48	74,23	ryczałt	4,45
	1 amp.-strz.po 0,55 ml	05055565736319	60,48	63,50	74,35	74,35	ryczałt	3,20
	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83
	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53
	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346805	209,93	220,43	237,55	237,55	ryczałt	3,41
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346836	219,89	230,88	249,15	249,15	ryczałt	4,27



Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	263,87	277,06	296,48	296,48	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346898	307,84	323,23	343,81	343,81	ryczałt	5,97
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346775	131,93	138,53	153,95	153,95	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 5.2. Zestawienie jednostek chorobowych

Tabela 10. Zestawienie jednostek chorobowych ujętych w raporcie

Choroby	Jednostki chorobowe uwzględnione w poprzednim raporcie (OT.434.61.2016)			Jednostki chorobowe uwzględnione w aktualnym raporcie (OT.4321.48.2019)	
	dla których wyszukiwano dowodów	dla których znaleziono dowody naukowe	dla których znaleziono wytyczne kliniczne	dla których znaleziono dowody naukowe	dla których znaleziono wytyczne kliniczne
Choroby hematologiczne	małopłytkowość idiopatyczna	-	X	-	X
	niedokrwistość autoimmunohemolityczna	-	-	-	-
Choroby metaboliczne	cukrzyca typu 1	-	X	-	X
Choroby neurologiczne	stwardnienie rozsiane	-	X	-	X
	zespół Guillaina-Barrego	-	-	-	-
Choroby reumatyczne	toczeń rumieniowaty układowy	-	X	X	X
	twardzina układowa	-	X	-	X
	zespół Sjögrena	-	X	-	X
	polimialgia reumatyczna	X	-	-	-
	o brzmiokomórkowe zapalenie tętnic	X	-	X	X
	zapalenie naczyń	X	X	-	-
Choroby mięśni i tkanki łącznej	zapalenie skórno-mięśniowe	X	X	-	-
	miastenia	-	X	-	-
Choroby skóry	bielactwo	-	-	-	-
	pęcherzyca zwykła	-	X	-	X
Choroby wątroby	pierwotna marskość żółciowa wątroby	X	X	X	X
	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	X	-	X
Choroby żołądka	autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka	-	-	-	-
Choroby jelit	wrzodziejące zapalenie jelita grubego	X	X	X	X
Choroby tarczycy	choroba Gravesa-Basedowa	-	X	-	X
	zapalenie tarczycy typu Hashimoto	-	X	-	-
Choroby nerek i nadnerczy	choroba Addisona	-	X	-	-
	zespół Goodpasture'a	-	-	-	-

Tabela 11. Wskazania zarejestrowane dla metotreksatu

Ebetrexat	Metex	Methofill
Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych.	Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów
Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne.	Wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca	Wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. juvenile idiopathic arthritis, JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne
Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).	Ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów	Ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, prowadząca do niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów,
-	Choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny	Łagodna do umiarkowanej postać choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny

### 5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 9.12.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methotrexate[Title/Abstract]	40458
#2	((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])	319625
#3	(Methotrexate[Title/Abstract] AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])))	978
#4	(Methotrexate[Title/Abstract] AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/12/28 to 2019/12/09	277

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 9.12.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methotrexate.ab,ti.	65246
#2	systematic review.ab,kw,ti.	180423
#3	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	187349
#4	2 or 3	293926
#5	1 and 4	1136
#6	5 and 2017:2019.(sa_year).	349

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 9.12.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Methotrexate):ti,ab,kw	10990
#2	(systematic review):ti,ab,kw	16604
#3	(metaanalysis) or (meta-analysis) or (metaanalysis):ti,ab,kw	21345
#4	#2 or #3	29623
#5	#1 and #4	242
#6	(Methotrexate):ti,ab,kw in Cochrane Reviews	71
#7	#5 or #6	268
#8	Filtr dla Cochrane Reviews: Custom data range: 28/12/2016 – 09/12/2019	13
#9	Filtr dla Trials: Custom range: 2017 - 2019	32