



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Acidum folicum
we wskazaniach:
schorzenia reumatyczne –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

Opracowanie nr: BP.4221.4.2022

(Aneks do raportu nr: OT.4321.2.2019)

Data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	12
4. Piśmiennictwo	14
5. Załączniki.....	15
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	15
5.2. Strategie wyszukiwania publikacji	15

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 2021 r., poz. 523 z późn. Zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.2.2019 (stanowiącego aktualizację raportu nr BOR-434-6-2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 46/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej acidum folicum we wskazaniu pozarejestracyjnym: schorzenia reumatyczne – 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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej względem dokumentów opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku (OT.4321.2.2019).

Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>),
- bazę danych – MEDLINE (przez PubMed)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką reumatologiczną:

- European League Against Rheumatism (EULAR),
- American College of Rheumatology (ACR),
- British Society for Rheumatology (BSR),
- International League of Associations for Rheumatology,
- National Institutes of Arthritis & Musculoskeletal and Skin Diseases,
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne.

Odnaleziono dwa nowe dokumenty (ACR 2021, BSR 2020) oraz jedną aktualizację (EULAR 2019).

Wytyczne BSR 2020 dotyczą stosowania MTX u pacjentów pediatrycznych i nastoletnich w leczeniu chorób reumatologicznych. Kwas foliowy wymieniany jest jako jedna ze strategii zmniejszania zdarzeń niepożądanych w postaci nudności i wymiotów.

W wytycznych ACR 2021 zwiększenie dawki kwasu foliowego wymieniane jest jako jedna ze strategii poprawy tolerancji terapii metotreksatem.

W wytycznych EULAR 2019 wskazano na rolę, jaką odgrywa suplementacja kwasu foliowego w czasie terapii metotreksatem, której celem ma być ograniczenie występowania działań niepożądanych wynikających ze stosowania wysokich dawek metotretksatu.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia chorób reumatycznych z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR 2019 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> European League Against Rheumatism</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą syntetycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Aktualizacja na 2019 r.</p> <p>W aktualizacji z 2019 r. względem wersji z roku 2016 zalecenia dotyczące stosowania metotreksatu (MTX) zostały nieznacznie zmodyfikowane.</p> <p>Utrzymane zostało zalecenie, że MTX powinien być częścią strategii pierwszej linii leczenia [LoE=1a, SoR=A]*. Obniżono zalecaną tygodniową dawkę MTX z poziomu 25-30 mg/tydzień podawanego w rekomendacji z roku 2016 do 20-25 mg na tydzień na półkuli zachodniej i „niższej dawki” w Azji (za przykład podano 16 mg/tydzień dla Japonii), co odpowiadać ma 0,3 mg/kg m.c./tydzień. Bez zmian pozostaje zalecenie szybkiego zwiększania dawki, aż do uzyskania docelowej dawki terapeutycznej. W rekomendacji z 2019 r. doprecyzowano, że uzyskanie docelowej dawki terapeutycznej powinno zostać osiągnięte w 4-6 tygodni.</p> <p>W aktualizacji z 2019 r. ponownie wskazano na rolę, jaką odgrywa suplementacja kwasu foliowego w czasie terapii MTX. Jej celem ma być ograniczenie występowania działań niepożądanych wynikających ze stosowania wysokich dawek MTX.</p> <p>* LoE – poziom dowodów (ang. <i>available level of evidence</i>); SoR – siła rekomendacji (ang. <i>strength of recommendation</i>)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSR 2020 (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> British Society for Rheumatology	Wytyczne dotyczą stosowania MTX u pacjentów pediatrycznych i nastoletnich w leczeniu chorób reumatologicznych. Kwas foliowy wymieniany jest jako jedna ze strategii zmniejszania zdarzeń niepożądanych w postaci nudności i wymiotów.
ACR 2021 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Stanford University Medical Center	Wytyczne warunkowo zalecają zastosowanie podzielonej dawki doustnego metotreksatu w ciągu 24 godzin, lub zastrzyków podskórnych, i/lub zwiększonej dawki kwasy foliowego/folinowego zamiast przejścia na alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby u pacjentów, którzy źle tolerują metotreksat w dawce tygodniowej przyjmowany doustnie. Pewność dowodów naukowych wspierających to zalecenia została określona przez autorów wytycznych jako „bardzo niska”.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów leczonych metotreksatem. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11.01.2022 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odciążenia przyjęto dzień 24.01.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.2.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: schorzenia reumatyczne – 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.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 publikacje:

- Sasaki 2020 – jednośrodkowe badanie retrospektywne
- Stamp 2019 – jednośrodkowe, randomizowane badanie
- Garcia 2019 – jednośrodkowe badanie retrospektywne.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sasaki 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Edukacji, Nauki, Kultury, Sportu i Technologii Japonii (MEXT),	Cel: Wpływ zmiany dawkowania kwasu foliowego na skuteczność i bezpieczeństwo terapii metotreksatem w reumatoidalnym zapaleniu stawów Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: Pacjenci, u których zmieniono dawkowanie z 5 mg raz w tygodniu na 1,25 mg dziennie. Okres obserwacji: Dane z 4, 8 i 24 tygodnia liczonych od zmiany dawkowania porównano z wynikami testów przed zmianą	Kryteria włączenia: Pacjenci z zdiagnozowanym RA, leczeni metotreksatem (MTX) wraz z suplementacją kwasem foliowym (FA), u których zmieniono dawkowanie z 5 mg raz w tygodniu na 1,25 mg dziennie. Kryteria wyłączenia: Brak Liczebność populacji: 19 pacjentów,	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom: <ul style="list-style-type: none"> o białych krwinek (WBC – ang. <i>white blood cell</i>); o aminotransferazy asparaginianowej (AST – ang. <i>aspartate aminotransferase</i>); o aminotransferazy alaninowej (ALT – ang. <i>Alanine aminotransferase</i>); o płytek krwi (PLT – ang. <i>platelet</i>); o odczyn Biernackiego (ESR – ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>); o białka c-reaktywnego (CRP – ang. <i>C-reactive protein</i>)
Stamp 2019	Cel: wpływ zmniejszenia dawki FA na skuteczność i bezpieczeństwo MTX w RA	Kryteria włączenia:	<ul style="list-style-type: none"> • I rzędowe: zmiana w wyniku wskaźnika

<p><u>Źródło finansowania:</u> Arthritis New Zealand</p>	<p>Rodzaj badania: jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie</p> <p>Interwencja:</p> <p>I grupa pacjentów: 5 mg / tydzień kwasu foliowego dzień po terapii MTX (metotreksat).</p> <p>II grupa pacjentów: 0,8 mg /tydzień kwasu foliowego dzień po terapii MTX (metotreksat).</p> <p>Okres rekrutacji do badania: od lutego 2011 do sierpnia 2013.</p> <p>Okres obserwacji: pomiary zbierano w tygodniach: 0; 4; 8; 16; 24.</p>	<p>-zdiagnozowane z RA na podstawie kryteriów ARA, którzy przyjmowali MTX wraz z FA w dawce 5 mg/tydzień przez 3 miesiące lub więcej</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>- zmiana dawki lub wprowadzenie innego DMARD, niesteroidowego środka przeciwzapalnego lub doustnego steroidu w ciągu poprzedniego miesiąca lub dodatkowe wstrzyknięcie steroidu w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem.</p> <p>Liczebność populacji: N = 40: FA 5 mg/ tydzień – 22 pacjentów FA 0,8 mg/tydzień – 18 pacjentów</p>	<p>aktywności choroby wg DAS28 (ang. Disease Activity Score)</p> <ul style="list-style-type: none"> • II rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> o Stężenie kwasu foliowego w czerwonych krwinkach (RBC folate) o Stężenie poliglutaminianu metotreksatu w czerwonych krwinkach (RBC MTXPG) o Zdarzenia niepożądane
<p>Garcia 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: opisanie częstości i charakterystyki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI – ang. drug induced liver injury) przez MTX u pacjentów z RA i PsA leczonych długotrwale MTX w połączeniu z kwasem foliowym hospitalizowanych na oddziale reumatologii w Buenos Aires.</p> <p>Rodzaj badania: retrospektywne, jednoramienne</p> <p>Interwencja:</p> <p>MTX+FA</p> <p>Okres rekrutacji do badania: od grudnia 2011 do października 2014.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Nie określono</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- pacjenci ze zdiagnozowanym RA oraz PsA leczeni MTX w połączeniu z kwasem foliowym hospitalizowani na oddziale reumatologii w Buenos Aires.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <p>N = 43</p>	<ul style="list-style-type: none"> • poziom ALT/AST

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Sasaki 2020

Mediana dawki MTX wynosiła 8 (zakres 4-16) mg/tydzień. Przyczynami zmiany sposobu podawania kwasu foliowego były zaburzenia czynności wątroby w 57,9% (11/19), objawy żołądkowo-jelitowe u 26,3% (5/19), łagodna niedokrwistość u 5,3% (1/19), małopłytkowość u 5,3% (1/19), złe samopoczucie u 5,3% (1/19) u 15,8% pacjentów zmiana nastąpiła bez szczególnego powodu (3/19).

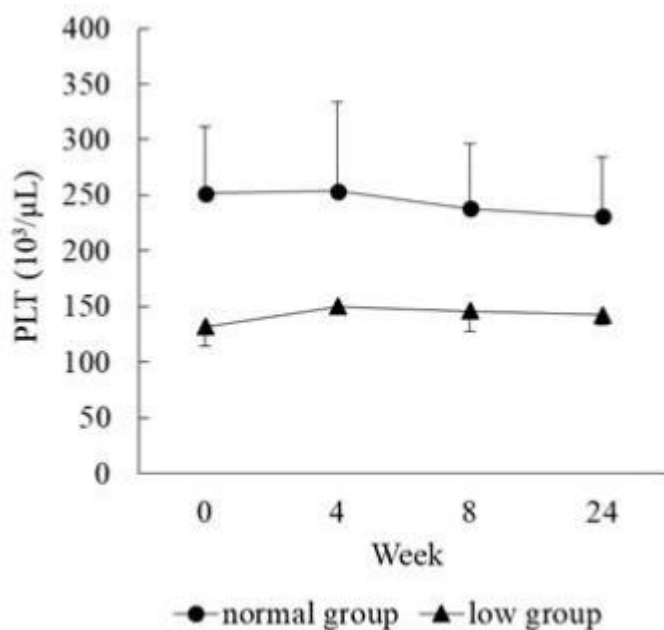
Wpływ na czynność szpiku kostnego

Stężenie PLT oceniano, dzieląc pacjentów na dwie podgrupy:

- „normal group” – liczba PLT, przed zmianą dawkowania FA, przekraczała $158 \times 10^3/\mu\text{l}$;
- „low group” – liczba PLT, przed zmianą dawkowania, wynosiła mniej niż $158 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w PLT zarówno w populacji ogólnej jak i w analizowanych podgrupach (Rysunek 1).

Rysunek 1 Stężenie PLT w badanych podgrupach



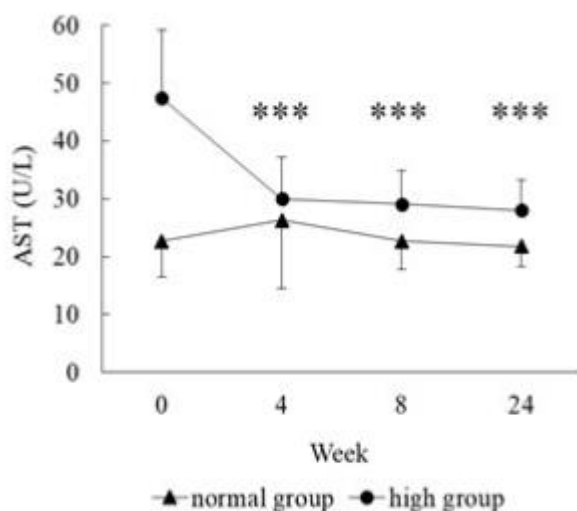
Wpływ na czynność wątroby

Poziom AST oceniano, dzieląc pacjentów na dwie podgrupy:

- „normal group” – poziom AST, przed zmianą dawkowania FA wynosił ≤ 30 U/L;
- „high group” – poziom AST, przed zmianą dawkowania FA wynosił > 30 U/L.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w poziomie AST w podgrupie „normal group”. W przypadku „high group” wartości AST zmniejszyły się istotnie statystycznie z $47,4 \pm 11,8$ U/L w tygodniu 0 do $30,0 \pm 7,2$ U/L w tygodniu 4 ($p = 0,0006$). Następnie AST pozostał na poziomie $29,1 \pm 5,8$ j./l w 8. tygodniu ($p = 0,0002$) i $28,0 \pm 5,2$ j./l w 24. tygodniu ($p = 0,0003$) (Rysunek 2).

Rysunek 2 Poziom AST w badanych podgrupach (***) różnica istotna statystycznie względem pomiaru na początku badania)

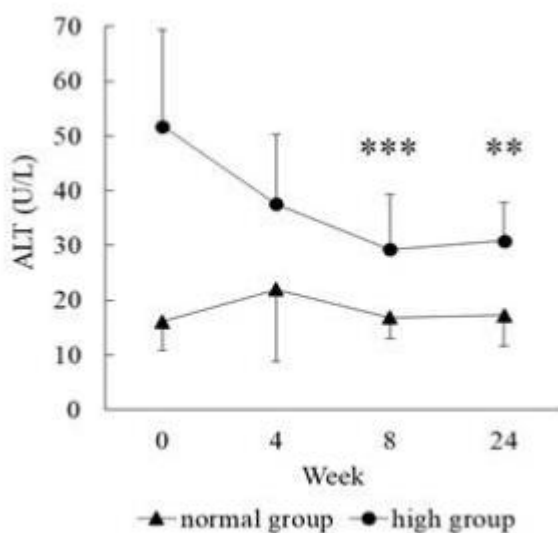


Poziom ALT oceniano, dzieląc pacjentów na cztery podgrupy:

- mężczyzn:
 - o „normal group” – poziom ALT, przed zmianą dawkowania FA wynosił ≤ 42 U/L;
 - o „high group” – poziom ALT, przed zmianą dawkowania FA wynosił > 42 U/L;
- kobiety:
 - o „normal group” – poziom ALT, przed zmianą dawkowania FA wynosił ≤ 23 U/L;
 - o „high group” – poziom ALT, przed zmianą dawkowania FA wynosił > 23 U/L.

Zarówno u mężczyzn jak i kobiet nie wykazano różnic istotnych statystycznie w „normal group”. W przypadku „high group” wartości ALT zmniejszyły się istotnie statystycznie z $51,8 \pm 17,5$ U/L w tygodniu 0 do $29,1 \pm 10,6$ U/L w tydzień 8 ($p = 0,002$), a następnie utrzymywał się na poziomie $30,9 \pm 7,0$ U/L w tygodniu 24 ($p = 0,01$).

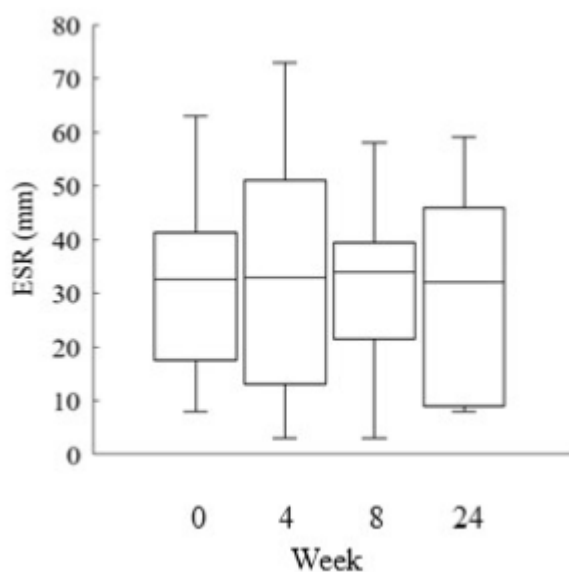
Rysunek 3 Poziom ALT w badanych podgrupach (*) różnica istotna statystycznie względem pomiaru na początku badania)**



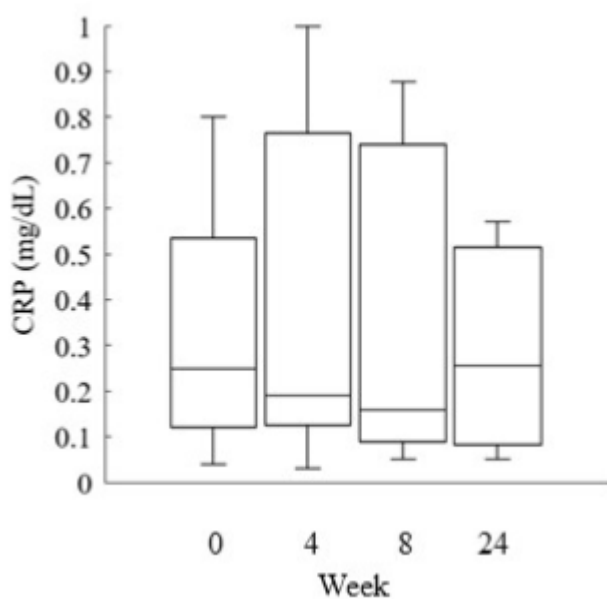
Wpływ na markery stanu zapalnego

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie poziomu ESR (Rysunek 4) oraz CRP (Rysunek 5).

Rysunek 4 Poziom ESR po zmianie sposobu dawkowania



Rysunek 5 Poziom CRP po zmianie sposobu dawkowania



Wnioski autorów

Zmiana suplementacji kwasu foliowego z cotygodniowej na codzienną może zmniejszyć toksyczność wątroby spowodowaną przez MTX bez wpływu na jego skuteczność. Dlatego codzienna suplementacja kwasu foliowego może być przydatną opcją dla pacjentów z RA z toksycznością wątroby spowodowaną MTX.

Stamp 2019

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie wpływu wielkości dawki na DAS28. Wyniki wynosiły odpowiednio -0,13 (95% CI: -0,69; 0,43) vs -0,25 (95% CI: -0,87; 0,37), a MD=0,11 (95% CI: -0,73; 0,95) przy $p=0,78$.

Średnia zmiana kwasu foliowego w krwinkach czerwonych między 0. a 24. tygodniem, była statystycznie istotnie różna, wyniosła +87,9 (-28,5 do 204,3) nmol/l w grupie z większą dawką FA i -113,3 (-246,6 – 20,1) nmol/l w grupie z niższą dawką FA ($p = 0,03$).

Powyższe nie przełożyło się na istotny statystycznie związek między zmianą RBC folate, a zmianą DAS28 ($p = 0,92$). Nie stwierdzono również statystycznie istotnego związku między zmianą RBC folate, a zmianą całkowitego

stężenia RBC MTXPG w obydwu analizowanych grupach. Nie stwierdzono także związku między zmianą DAS28 a zmianą RBC MTXPG w obydwu analizowanych grupach.

W odniesieniu do wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych, u jednego pacjenta w obydwu grupach wystąpiło przemijające zmniejszenie liczby neutrofilii. U pięciu pacjentów w każdej z grup stężenie hemoglobiny spadło poniżej dolnej granicy normy. U 2 pacjentów w grupie z wyższą dawką FA i 6 uczestników w grupie z niższą dawką FA wystąpiło zmniejszenie liczby limfocytów (<0,5 dolnej granicy normy). U 6 pacjentów w grupie z niższą dawką FA i 2 w grupie z wyższą dawką wystąpił wzrost poziomu trasaminazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (ULN – ang. *upper limit of normal*). U 5 z nich wzrost ALT był mniejszy niż 1,5 ULN. U pozostałych 3 nastąpił przejściowy wzrost ALT (1,5–2 ULT). U 1 pacjenta z grupy z niższą dawką FA wystąpił przejściowy wzrost AST (<1,5 ULT). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w innych zdarzeniach niepożądanych związanych z MTX między randomizowanymi grupami (szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 3 Działania niepożądane w badaniu Stamp 2019

	FA 5 mg/tydzień	FA 0,8 mg/tydzień	Wartość p
Kaszel	6 (27,3%)	6 (33,3%)	0,68
Ból głowy	4 (18,2%)	5 (27,8%)	0,71
Niewyraźne widzenie	6 (27,3%)	4 (22,2%)	1,0
Słaba koncentracja	4 (18,2%)	5 (27,8%)	0,71
Napady duszności	3 (13,6%)	0 (0%)	0,24
Zawroty głowy	4 (18,2%)	0 (0%)	0,11
Zaburzenia pamięci	5 (22,7%)	3 (16,7%)	0,71
Zaburzenia łaknienia	4 (18,2%)	3 (16,7%)	1,0
Łysienie	5 (22,7%)	1 (5,6%)	0,20
Gorączka	1 (4,5%)	2 (11,1%)	0,58
Nudności	4 (18,2%)	5 (27,8%)	0,71
Owrozdzenia jamy ustnej	4 (18,2%)	2 (11,1%)	0,67
Luźne wypróżnienia	2 (9,1%)	2 (11,1%)	1,0
Zaburzenia snu	6 (27,3%)	2 (11,1%)	0,26
Płaczliwość	2 (9,1%)	1 (5,6%)	1,0

Wnioski autorów

Wyniki tego badania i dostępna literatura sugerują, że jeśli suplementacja kwasem foliowym wpływa na aktywność choroby, to nie jest to związane z wielkością dawki. Zapobieganie działaniom niepożądanym związanym z MTX pozostaje głównym powodem współprzepisywania kwasu foliowego z MTX.

Garcia 2019

Na początku obserwacji odnotowano u jednego pacjenta podwyższony poziom ALT/AST zaklasyfikowany jako DILI wywołany przez ciekoksyb. Mediana okresu obserwacji wynosiła 32 (zakres: 1–48) miesięcy. Wykonano $3,3 \pm 1,7$ badań biochemicznych – w tym enzymów wątrobowych – rocznie. Podczas tej obserwacji 4 pacjentów (9,3%) wykazało podwyższenie ALT/AST (zapadalność: 3,9 przypadków na 100 osób/rok). W 2 przypadkach wzrost ALT/AST przypisano stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, 1 meloksykamowi i 1 połączeniu ibuprofenu i diklofenaku. Pozostałe 2 przypadki spełniały wszystkie kryteria niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD – ang. *nonalcoholic fatty liver disease*). Oboje prezentowali stłuszczenie w obrazowaniu wątroby i zespół metaboliczny związany ze zmiennymi podwyższeniami ALT/AST, które nie przekraczały 4-krotności ULN, przy braku historii spożywania alkoholu.

W 5 przypadkach z podwyższeniem ALT/AST, wynik RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) dla MTX nie przekroczył 2 (mało prawdopodobny związek przyczynowy między stosowaniem leku a uszkodzeniem wątroby). Pięciu pacjentów wyraziło zgodę na biopsję wątroby. W momencie biopsji przedstawili całkowitą skumulowaną dawkę (TCD – ang. *total cumulative dosage*) dla MTX między 3,5 a 7,4 g (mediana 5,1) bez stłuszczenia w badaniu USG i bez historii używania alkoholu.

Dwóch pacjentów (przypadek 1 i 2) z TCD MTX odpowiednio 4,2 i 4,7 g nie miało ani zwłóknienia, ani stłuszczenia. Przedstawili tylko niektóre niespecyficzne zmiany komórkowe, które nie odpowiadały żadnej konkretnej jednostce. Pacjenci ci nie mieli czynników ryzyka choroby wątroby.

Jeden pacjent (przypadek 3) był leczony kortykosteroidami i zgodnie z wywiadem przez 5-miesiący miał podwyższony poziom ALT/AST przypisywany celekoksycybowi (wspomniany wcześniej) z TCD MTX wynoszącym 3,5 g, badanie histologiczne wykazujące łagodne zwłóknienie wrotne, okołozatokowe i okołozylne (zwłóknienie w skali Kleintera 2) bez mostkowania, stłuszczenia, stanu zapalnego, balonowania komórek wątrobowych lub innych zmian, które sugerują NAFLD lub inną jednostkę. Inny pacjent (przypadek 4) z TCD dla MTX 5,6 g prezentował łagodne zwłóknienie wrotne i okołozylne (Kleinter's Score Fibrosis 1c) i brak innych zmian. Po biopsji pacjent zgłosił uszkodzenie wątroby z powodu meloksykamu (wspomniany powyżej).

Ostatni przypadek (przypadek 5), u którego TCD dla MTX wynosi 7,4 g, wykazywał 5% stłuszczenie i łagodne zwłóknienie wrotne (wskaźnik Kleintera 1c). był na granicy rozpoznania NAFLD i nie miał histologicznych cech stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Pacjent miał otyłość centralną z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała i oznakami zaniku mięśni związanego z ograniczoną ruchomością z powodu RA.

Wnioski autorów

Nie wykazano biochemicznej ani znaczącej histologicznej toksyczności wątroby dla MTX przy zastosowaniu kryteriów przyczynowości dla DILI. Nie ma rozstrzygających dowodów wskazujących na hepatotoksyczność MTX, zwłaszcza w połączeniu z kwasem foliowym i tygodniowymi dawkami nie większymi niż 25 mg, powszechnie stosowanymi w leczeniu RA, PsA i zapalnych chorób jelit.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Podsumowanie wyników badań – wnioski autorów

- Sasaki 2020

Zmiana suplementacji kwasu foliowego z cotygodniowej na codzienną może zmniejszyć toksyczność wątroby spowodowaną przez MTX bez wpływu na jego skuteczność. Dlatego codzienna suplementacja kwasu foliowego może być przydatną opcją dla pacjentów z RA z toksycznością wątroby spowodowaną MTX.

- Stamp 2019

Wyniki tego badania i dostępna literatura sugerują, że jeśli suplementacja kwasem foliowym wpływa na aktywność choroby, to nie jest to związane z wielkością dawki. Zapobieganie działaniom niepożądanym związanym z MTX pozostaje głównym powodem stosowania kwasu foliowego z MTX.

- Garcia 2019

Nie wykazano biochemicznej ani znaczącej histologicznej toksyczności wątroby dla MTX przy zastosowaniu kryteriów przyczynowości dla DILI. Nie ma rozstrzygających dowodów wskazujących na hepatotoksyczność

MTX, zwłaszcza w połączeniu z kwasem foliowym i tygodniowymi dawkami nie większymi niż 25 mg, powszechnie stosowanymi w leczeniu RA, PsA i zapalnych chorób jelit.

Ograniczenia badań włączonych do opracowania

- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach.
- Nie odnaleziono badań porównujących stosowanie suplementacji kwasem foliowym z jej brakiem.
- W badaniu Garcia 2019 nie podano dawkowania kwasu foliowego.
- W każdym z badań wpływ suplementacji kwasem foliowym na skuteczność i bezpieczeństwo terapii MTX był mierzony za pomocą innych parametrów.

4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Sasaki 2020** Sasaki, K., Tsuji, T., Kimoto, Y., Yanagihara, Y., Masuguchi, K., Chikamori, A., ... & Egashira, N. (2021). Usefulness of daily folic acid supplementation during methotrexate treatment of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*, 31(1), 108-113.
- Stamp 2019** Stamp, L. K., O'Donnell, J. L., Frampton, C., Drake, J., Zhang, M., Barclay, M., & Chapman, P. T. (2019). A pilot randomized controlled double-blind trial of high-versus low-dose Weekly folic acid in people with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 25(7), 284-287.
- Garcia 2019** García, D. S., Saturansky, E. I., Poncino, D., Martínez-Artola, Y., Rosenberg, S., Abritta, G., ... & Cravero, A. (2019). Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?. *Annals of hepatology*, 18(5), 765-769.

Wytczne kliniczne

- ACR 2021** Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St. Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., ... & Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- BSR 2020** British Society for Rheumatology (2020). Methotrexate use in paediatric and adolescent rheumatology. Information for health professionals. https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Guidelines/Paediatric%20guidelines/Mexthotrexate_Pae diatric_Adolescent_Rheumatology.pdf?ver=2020-03-19-150320-243 [dostęp 12.01.2022]
- EULAR 2019** Smolen, J. S., Landewé, R. B., Bijlsma, J. W., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., ... & Van Der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 685-699. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

Pozostałe publikacje

- ChPL Ebetrexat** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat. http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf [dostęp: 13.01.2022]
- BOR-434-6-2016** Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr BOR.434.6.2016 „ACIDUM FOLICUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem”. Data ukończenia marzec 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/073/ORP/U_9_106_20160323_opinia_85_acidum_folicum_off_label.pdf [dostęp: 13.01.2022 r.]
- OT.4321.2.2019** Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Aneks do raportu nr BOR.434.6.2016 „ACIDUM FOLICUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem”. Data ukończenia 12 lutego 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.2.2019_Acidum_folicum_off_label.pdf [dostęp: 13.01.2022 r.]

5. Załączniki

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 wskazaniu¹

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
Grupa limitowa - 27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy										
Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109319	4,00	4,20	5,88	5,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; <2> łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem	ryczałt	5,88
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109210	2,81	2,95	3,51	1,96				3,51

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

Komentarz analityków AOTMiT

Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT przedstawionymi w Raport nr: OT.434.39.2016 oceniającym kwas foliowy we wskazaniu: choroby reumatyczne oraz łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem*: „Ze względu na niską cenę, ustalone wysokości limitów finansowania oraz kategorię dostępności (ryczałt) produktów leczniczych Acidum Folicum Richter koszt ocenianej technologii ponoszony przez świadczeniobiorcę jest równy jej cenie detalicznej.” Tym samym refundowanie leku Acidum folicum Richter w omawianym wskazaniu ma neutralny wpływ na budżet płatnika publicznego.

*http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/RPT/187_102_RPT_OT.434.39.2016_Acidum_folicum_reumatyczne.pdf [dostęp: 13.01.2022 r.]

5.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022)

Search	Query	Results
#1	(("Folic Acid"[Title/Abstract] OR "Folic Acid"[Mesh]) AND ("Methotrexate"[Title/Abstract] OR "Methotrexate"[Mesh])) AND ("Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR "Gout"[Mesh] OR "Hyperostosis, Sternocostoclavicular"[Mesh] OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Polymyalgia Rheumatica"[Mesh] OR "Rheumatic Fever"[Mesh]) AND (2019/01/24:3000/12/31[Date - Publication])	34

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022)

# ▲	Searches	Results
1	exp folic acid/	103985
2	Folic Acid.ab,kw,ti.	55879
3	1 or 2	123520
4	exp methotrexate/	230874
5	Methotrexate.ab,kw,ti.	135416
6	4 or 5	270853
7	exp rheumatic disease/	506555
8	exp juvenile rheumatoid arthritis/	34398

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

9	exp rheumatoid arthritis/	336470
10	exp fibromyalgia/	31658
11	exp gout/	36127
12	exp hyperostosis/	13207
13	exp osteoarthritis/	212619
14	exp rheumatic polymyalgia/	5995
15	exp rheumatic fever/	29684
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	692036
17	3 and 6 and 16	2145
18	17 and 2019:3000.(sa_year).	344

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2021)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3667
#2	(Folic Acid):ti,ab,kw	4948
#3	#1 or #2	6605
#4	MeSH descriptor: [Rheumatic Diseases] explode all trees	16851
#5	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	317
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6383
#7	MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees	1518
#8	MeSH descriptor: [Gout] explode all trees	406
#9	MeSH descriptor: [Hyperostosis, Sternocostoclavicular] explode all trees	0
#10	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	8250
#11	MeSH descriptor: [Polymyalgia Rheumatica] explode all trees	88
#12	MeSH descriptor: [Rheumatic Fever] explode all trees	188
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	16967
#14	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4307
#15	(Methotrexate):ti,ab,kw	12274
#16	#14 or #15	12274
#17	#3 and #13 and #16	102
#18	#17 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present	13