



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.4221.44.2022

(Aneks do raportu nr: OT.4321.48.2019

OT.434.61.2016)

Data ukończenia: 8 listopada 2022 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>11</b>
<b>3.1. Choroby autoimmunizacyjne .....</b>	<b>11</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	12
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	13
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	14
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>17</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	17
5.2. Zestawienie jednostek chorobowych .....	19
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji .....	20

## 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.48.2019 z 12 grudnia 2019 r. (będącego aktualizacją raportu OT.434.61.2016 z 10 stycznia 2017 r.), na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości 417/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 27-28.10.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z grudnia 2019 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od grudnia 2019 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących 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.es-e-hormones.org/focus-areas/thyroid/>
- Endocrine Society (ES), <https://www.endocrine.org/>
- European Thyroid Association (ETA), [https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta\\_guidelines.html](https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html)

**Cykrzyca 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/>

**Choroby nerek**

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro), <https://ptnefro.pl/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), <https://kdigo.org/>
- International Society of Nephrology (ISN), <https://www.theisn.org/>

**Choroby nadnerczy**

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <https://www.ptendo.org.pl/>
- Endocrine Society (ES), <https://www.endocrine.org/>
- European Society of Endocrinology (ESE), <https://www.es-e-hormones.org/focus-areas/adrenal-and-cardiovascular-endocrinology/>

**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):**
  - stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii (PTG-E 2022), dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID;
  - stanowisko Europejskiej Organizacji ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Zapalenia Okrężnicy (ECCO 2022) dotyczące standardów jakości opieki w przypadku nieswoistego zapalenia jelit;
  - zalecenia Światowego Towarzystwa Chirurgii Ratunkowej oraz Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgii (WSES-AAST 2021) dotyczące powikłań związanych z nieswoistą chorobą zapalną jelit;
- **choroby wątroby i dróg żółciowych:**
  - stanowisko Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Chorób Hepatologicznych oraz Międzynarodowej Grupy ds. Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby (ERN RARE-LIVER/IAIHG 2020) dotyczące leczenia w drugiej i trzeciej linii autoimmunizacyjnych chorób wątroby – Lohse 2020;
- **choroby reumatyczne (w tym choroby mięśni i tkanki łącznej zaliczane do chorób reumatycznych):**
  - zalecenia Brytyjskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego dotyczące młodzieńczej twardziny układowej – Foeldvari 2021;

- konsensus międzynarodowych ekspertów klinicznych mający na celu ocenę zgodności zaleceń EUSTAR z 2017 dot. postępowania w twardzinie układowej - Vries-Bouwstra 2020;
- **pęcherzyca:**
  - wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów (Międzynarodowa Grupa ds. Konsensusu) w chorobie pęcherzowej – Murell 2018;
  - wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (EADV) dotyczące postępowania w przypadku pęcherzyca zwykłej i liściastej – Joly 2020;
- **miastenia:**
  - publikację (monografię) Czerczak 2021 dotyczącą m.in. aktualnych zaleceń i wytycznych dot. leczenia miastenii;
  - konsensus międzynarodowych ekspertów dotyczący postępowania w przypadku miastenii - Narayanaswam 2021;
- **choroby hematologiczne:**
  - wytyczne dotyczące leczenia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA) u dorosłych;
  - międzynarodowy konsensus dotyczący postępowania w pierwotnej małopłytkowości idiopatycznej (ITP);
- **stwardnienie rozsiane (SM):** europejskie wytyczne MSTCG 2021;
- **autoimmunizacyjne choroby tarczycy:** europejskie wytyczne ETA 2022 dotyczące choroby Gravesa-Basedowa;
- **cukrzyca typu 1:**
  - wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) dotyczące leczenia cukrzycy typu 1;
  - amerykańsko-europejskie wytyczne (ADA-EADS 2021) dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 1
- **Choroby nerek**
  - międzynarodowe wytyczne KDIGO 2021 dotyczące postępowania w przypadku chorób kłębuszków nerkowych, w tym chorobie związanej z przeciwciałami anty-GBM (zespół Goodpasture'a).

### **Podsumowanie rekomendacji:**

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

W odnalezionych zaleceniach dotyczących leczenia nieswoistego zapalenia jelit metotreksat jest wymieniany jako konwencjonalna terapia immunosupresyjna stosowana w celu kontrolowania zapalenia jelit.

W stanowisku PTG-E 2022 podkreślono, że pomimo iż mechanizm działania terapeutycznego metotreksatu nie powinien wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2, to w przypadku osób chorych lub z podejrzeniem choroby należy rozważyć odroczenie kolejnej dawki leku.

#### **Choroby wątroby i dróg żółciowych**

W zaleceniach ERN/IAIHG metotreksat jest rekomendowany jako jedna z terapii stosowanych w III linii leczenia autoimmunizacyjnych chorób wątroby.

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

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie metotreksatu w leczeniu zmian skórnych w młodzieńczej twardzinie układowej.

#### **Pęcherzyca**

Wytyczne EADV 2020 nie zalecają stosowania metotreksatu w leczeniu pęcherzyca zwykłej lub liściastej, natomiast w międzynarodowych wytycznych International Panel of Experts – Murell 2022 nie odniesiono się do leczenia tym lekiem.

## Miastenia

W odnalezionych publikacjach zawarto informację, że metotreksat można rozważyć jako środek oszczędzający steroidy u pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na inne środki oszczędzające steroidy. Jednocześnie podkreślono, że do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań klinicznych dostarczających dowody na skuteczność metotreksatu w tej chorobie.

## Choroby hematologiczne

W odnalezionych publikacjach dotyczących leczenia chorób hematologicznych nie odniesiono się do stosowania metotreksatu.

## Stwardnienie rozsiane (SM)

W europejskich wytycznych MSTCG 2021 nie odniesiono się do metotreksatu.

## Autoimmunizacyjne choroby tarczycy

W europejskich wytycznych ETA 2022 dotyczących choroby Gravesa-Basedowa nie odniesiono się do metotreksatu.

## Cukrzyca typu 1

W polskich wytycznych PTD 2022 oraz międzynarodowych ADA-EADS 2021 nie odniesiono się do metotreksatu.

## Choroby nerek

W międzynarodowych wytycznych KDIGO 2021 zaleca się rozważenie zastosowania metotreksatu w leczeniu podtrzymującym zapalenia naczyń związanego z ANCA (AAV, ANCA-associated vasculitis). W części dotyczącej choroby związanej z przeciwciałami anti-GBM (zespołu Goodpasture'a) nie odniesiono się do metotreksatu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTG-E 2022</b> <b>(Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID. W wytycznych wskazano, że pomimo iż mechanizm działania terapeutycznego <b>metotreksatu</b> nie powinien wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2, to w przypadku osób chorych lub podejrzenia choroby należy rozważyć odroczenie kolejnej dawki leku. <i>Siła zaleceń: brak informacji</i>
<b>ECCO 2020</b> <b>(Europa)</b> Konflikt interesów: podano informacje	Stanowisko Europejskiej Organizacji ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Zapalenia Okrężnicy [ECCO] dotyczące standardów jakości opieki w przypadku nieswoistego zapalenia jelit. W Stanowisku zawarto jedynie informację, iż pacjenci otrzymujący <b>metotreksat</b> powinni otrzymywać również suplementy kwasu foliowego (zalecenie ocenione jako „istotne” (ang. essential) o wysokim stopniu zgodności (89%) ekspertów. <i>Siła zaleceń: stopień zgodności.</i>
<b>WSES-AAST 2021</b> Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak informacji	Zalecenia dotyczące powikłań związanych z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że w zależności od stopnia zaawansowania, większość pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i w mniejszym stopniu z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy będzie wymagać immunosupresji w celu kontrolowania zapalenia jelit. Konwencjonalne terapie immunosupresyjne obejmują azatioprynę, 6-merkaptopurynę, <b>metotreksat</b> i 6-tioguaninę. <i>Siła zaleceń: GRADE</i>

**ECCO** – European Crohn's and Colitis Organisation; **NZJ** – Nieswoiste Zapalenia Jelit; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; **WSES** – World Society of Emergency Surgery; **WZJG** - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ERN RARE-LIVER / IAIHG 2020 (Lohse 2020)</b> Konflikt interesów: brak	Stanowisko European Reference Network on Hepatological Diseases i the International Autoimmune Hepatitis Group dotyczące drugiej i trzeciej linii leczenia autoimmunizacyjnych chorób wątroby. <b>Metotreksat</b> jest zalecany jako terapia III linii leczenia. Zalecana dawka to 7,5-15 mg/tydzień (dorośli) lub 10 mg/m <sup>2</sup> (dzieci). W wytycznych zwrócono uwagę, że jest mało dowodów dotyczących skuteczności metotreksatu w tej chorobie, a niektóre opisy przypadków wiążą rozwój autoimmunologicznego zapalenia wątroby z trwającą terapią metotreksatem w innych wskazaniach. <i>Siła zaleceń: nie podano</i>

ERN RARE-LIVER – European Reference Network on Hepatological Diseases; IAIHG – International Autoimmune Hepatitis Group, PNS – Peripheral Nerve Society.

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób reumatycznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Twardzina układowa</b>	
<b>BSR 2021 (Foeldvari 2021)</b> Konflikt interesów: brak	Zalecenia dotyczą młodzieńczej twardziny układowej. <b>Metotreksat</b> jest zalecany w momencie rozpoznania choroby jako ogólnoustrojowe leczenie immunomodulujące (LoE 4, siła rek. D, 100% zgodności ekspertów). Wytyczne EULAR dla dorosłych pacjentów zalecają metotreksat jako leczenie zmian skórnych związanych z twardziną, jednak nie ma wystarczających dowodów skuteczności metotreksatu w leczeniu zmian skórnych lub innych narządowych objawów w młodzieńczej twardzinie. Pomimo to metotreksat w małych dawkach (15 mg/m <sup>2</sup> /tydzień) jest szeroko stosowany również w młodzieńczej twardzinie. <i>Poziom dowodów (LoE):</i> 4 – dowody z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub klinicznych; doświadczenie szanowanych autorytetów; <i>Siła rekomendacji:</i> D – dowody kategorii 4 lub zalecenie ekstrapolowane z dowodu kategorii 2 lub 3
<b>Konsensus ekspertów 2020 (Vries-Bouwstra 2020) Świat</b> Konflikt interesów: brak informacji	Publikacja miała na celu ocenę zgodności zaleceń EUSTAR z 2017 dot. postępowania w twardzinie układowej wśród międzynarodowej grupy ekspertów. <b>Metotreksat</b> należy rozważyć w przypadku skórnych objawów we wczesnej, rozlanej twardzinie układowej (zgodność ekspertów: 7,4). Zgodność odnośnie rekomendacji dla metotreksatu była wyższa wśród europejskich ekspertów [7,9] niż w przypadku ekspertów spoza Europy [6,8]. <i>Siła zaleceń: stopień zgodności</i>

BSR – British Society for Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pęcherzycy zwykłej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>International Panel of Experts 2020 (Murrel 2020) Świat</b> Konflikt interesów: podano informacje	Wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów (Międzynarodowa Grupa ds. Konsensusu w Chorobie Pęcherzowej) W wytycznych nie odniesiono się do metotreksatu. <i>Siła zaleceń: brak informacji</i>
<b>EADV 2020 (Joly 2020)</b> Konflikt interesów: podano informacje	Wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczą postępowania w przypadku pęcherzycy zwykłej i liściastej. Konwencjonalne leczenie immunosupresyjne można rozważyć jako leczenie, gdy rytuksymab jest niedostępny lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do jego stosowania. Głównymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi jako leczenie pierwszego rzutu w pęcherzycy zwykłej i liściastej są azatiopryna i mykofenolan mofetylu. Nie zaleca się stosowania <b>metotreksatu</b> i cyklosporyny (konsensus: 4,3). <i>Wartość konsensusu – w zakresie od 0 do 5 (każdego z 62 członków grupy EADV poproszono o przypisanie punktacji dla każdego zalecenia, gdzie 5 to najwyższy stopień).</i>



EADV – European Academy of Dermatology and Venereology

Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących miasteni

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Czerczak 2021 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji	Publikacja (monografia) dot. m.in. aktualnych zaleceń i wytycznych dot. leczenia miasteni W publikacji wskazano, że do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań klinicznych dostarczających dowodów na skuteczność <b>metotreksatu</b> w terapii miasteni. Wg autorów opracowania „aktualnym wskazaniem jest włączenie go do terapii jako leku oszczędzającego steroidy, czyli minimalizującego ich dawki pozwalające na zachowanie stanu minimalnej manifestacji (ang. minimal manifestation, MM) u pacjentów z uogólnioną MG, którzy nie zareagowali lub nie tolerowali innych leków oszczędzających steroidy”. <i>Siła zaleceń: brak informacji</i>
<b>Konsensus ekspertów 2021 (Narayanaswam 2021) Świat</b>	W wytycznych podkreślono, że liczba badań dotyczących stosowania metotreksatu w miasteni jest ograniczona, a dostępne dane nie dostarczają przekonujących dowodów skuteczności. Rekomendacja: pomimo braku dowodów z randomizowanych badań klinicznych, doustny <b>metotreksat</b> można rozważyć jako środek oszczędzający steroidy u pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na środki oszczędzające steroidy (mediana 9, zakres 5–9). <i>Siła zaleceń: Panel ekspertów ocenił każde zalecenie pod kątem adekwatności w 9-punktowej skali (1–3: nieodpowiednie, 4–6: niepewne i 7–9: właściwe). Dla każdego zalecenia podano medianę i zakres ocen.</i>

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób hematologicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>FIGC 2019 (Świat)*</b>	Wytyczne dotyczą leczenia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA) u dorosłych Leczenie obejmuje przede wszystkim kortykosteroidy i rytuksymab. W dalszych liniach stosowane są również inne immunosupresanty, takie jak: azatiopryna, cyklosporyna czy mykofenalan. W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> . <i>Siła rekomendacji: Rekomendacje były oceniane przez ekspertów w skali od 1 do 10, a następnie obliczono odsetek zgodności.</i>
<b>ICR 2019 (Świat)</b>	Międzynarodowy konsensus dotyczący postępowania w pierwotnej małopłytkowości idiopatycznej (ITP) W publikacji nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

AIHA – niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia); FIGC – First International Consensus Group; ICR – International Consensus Report; ITP – małopłytkowość idiopatyczna (ang. Immune Thrombocytopenia);

\* Konsensus ekspertów z Austrii, Włoch, Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemiec, Szwajcarii, Holandii i Norwegii.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>MSTCG 2021 (Europa)</b>	<u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego stwardnienia rozsianego</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

MSTCG – Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących autoimmunizacyjnych chorób tarczycy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ETA 2022 (Europa)</b>	<u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Gravesa-Basedowa w populacji pediatrycznej</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

ETA - European Thyroid Association

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2022 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzyce</u> Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy typu 1: W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .
ADA-EADS 2021 (Stany Zjednoczone /Europa)	<u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzyce typu 1</u> W wytycznych nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> .

ADA - American Diabetes Association; EADS – European Association for the Study of Diabetes; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób nerek

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KDIGO 2021 (Międzynarodowe)	<u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku chorób kłębuszków nerkowych</u> Zalecenia dotyczące zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) Wytyczne zalecają rozważenie zastosowania <b>metotreksatu</b> w leczeniu podtrzymującym zapalenia naczyń związanego z ANCA (AAV, ANCA-associated vasculitis), u pacjentów u których był zastosowany w indukcji lub pacjentów z nietolerancją na azatioprynę i mykofenolan mofetilu, o ile GFR <60 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> . W części dotyczącej choroby związanej z przeciwciałami anty-GBM (zespołu Goodpasture'a) nie odniesiono się do <b>metotreksatu</b> . Według wytycznych w tej jednostce chorobowej leczenie podtrzymujące nie jest konieczne.

AAV – zapalenie naczyń związane z ANCA (ang. ANCA-associated vasculitis); ANCA - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); anty-GBM - przeciwciała przeciwko błonie podstawnej (ang. anti-glomerular basement membrane); KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Choroby autoimmunizacyjne

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w grudniu 2019 r. (raport nr OT.4321.48.2019) 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 2.11.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 9.12.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.48.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi<sup>2</sup>

**Interwencja:** metotreksat<sup>3</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 cztery przeglądy systematyczne:

Oton 2022 – przegląd systematyczny dotyczący metotreksatu podawanego pozajelitowo w chorobach reumatycznych;

van Huizen 2022 – przegląd systematyczny dotyczący pozarejestryjnego stosowania metotreksatu w dermatologii;

Hannon 2021 – przegląd systematyczny dotyczący stosowania metotreksatu u pacjentów z toczeniem układowym rumieniowatym (zmiany skórne);

Floris 2021 – przegląd systematyczny dotyczący długoterminowego stosowania glikokortykoidów (GC) w leczeniu polimialgii reumatycznej w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym odnoszący się do stosowania metotreksatu jako leku pozwalającego na krótsze stosowanie GC.

Dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych, do których ograniczono wyszukiwanie (zgodnie z raportem nr OT.4321.48.2019, szczegóły rozdz. 5.2), nie odnaleziono aktualniejszych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, niż publikacje przedstawione w raporcie OT.4321.48.2019.

##### Oton 2022

Przegląd systematyczny dotyczący metotreksatu (MTX) podawanego pozajelitowo dorosłym pacjentom z chorobami reumatycznymi. Przegląd obejmował bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Central; włączono dowody naukowe opublikowane do lipca 2019 roku. Uwzględniano: przeglądy systematyczne, badania kliniczne oraz badania obserwacyjne. Włączono 80 publikacji, z czego 72 publikacje obejmowały pacjentów

<sup>2</sup> Wyboru jednostek chorobowych dokonano w oparciu o raporty OT.434.61.2016 i OT.4321.48.2019 (szczegółowe informacje Zał. 5.2 niniejszego opracowania). Zawężenia do jednostek chorobowych dokonano na etapie selekcji abstraktów.

<sup>3</sup> We wskazaniu pozarejestryjnym „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” refundowane są preparaty: Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, 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.

z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)<sup>4</sup>, 6 publikacji uwzględniało pacjentów ze spondyloartropatią, 3 publikacje pacjentów z innymi układowymi chorobami autoimmunologicznymi (toczeń układowy, zapalenie wielomięśniowe), jedna – z chorobą wywołaną przez kryształy pirofosforanu wapnia (ang. calcium pyrophosphate deposition disease, CPPD). Część publikacji obejmujących pacjentów z RZS, uwzględniała również pacjentów z innymi chorobami reumatycznymi, wymienionymi powyżej. Okres obserwacji wynosił od 1 tygodnia do 8 lat. W przeglądzie nie podano łącznej liczby pacjentów z poszczególnymi jednostkami chorobowymi. Dawka metotreksatu wynosiła od 2 do 25 mg/ tydzień w zależności od jednostki chorobowej i od badania.

### van Huizen 2022

Przegląd systematyczny, którego celem było podsumowanie dowodów naukowych uzasadniających pozarejestryjne stosowanie metotreksatu w dermatologii. Przegląd obejmował bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Central, uwzględniono dowody naukowe opublikowane do listopada 2019 roku. Do przeglądu włączono 143 badania dotyczące 31 chorób dermatologicznych (w tym twardziny układowej i pęcherzycy zwykłej), obejmujące łącznie 3688 pacjentów. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 8 tygodni do 132 miesięcy. Dawkowanie MTX wynosiło od 0,2 mg/ kg m.c. do 37,5 mg tygodniowo w zależności od badania.

### Hannon 2021

Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skutków leczenia przy pomocy różnych terapii u pacjentów ze zmianami skórными występującymi w przebiegu toczenia układowego rumieniowatego (SLE).

Przeszukano bazy: the Cochrane Skin Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, Wiley, Virtual Health Library z datą odcięcia czerwiec 2019 r. Wyszukiwanie zostało częściowo zaktualizowane we wrześniu 2020 r. Do przeglądu włączono 61 badań RCT (głównie wieloośrodkowych), w których łącznie wzięło udział 11 232 pacjentów. Badania dotyczyły 43 różnych interwencji leczniczych, średni przedział wiekowy chorych wynosił od 20 do 40 lat. Okres trwania leczenia w badaniach najczęściej wynosił 12 miesięcy, a okres obserwacji do 48 miesięcy. W 25 badaniach podano wyjściowe nasilenie choroby, z czego w 22 badaniach uczestniczyli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego skórny toczeniem rumieniowatym. Z uwagi na niewystarczającą liczbę badań, dla większości porównań nie wykonano metaanaliz. W przypadku metotreksatu odnaleziono 2 badania z 6-miesięcznym okresem obserwacji. Liczba pacjentów wynosiła 25 i 41.

### Floris 2021

Przegląd systematyczny dotyczący długoterminowego stosowania glikokortykoidów (GC) w leczeniu polimialgii reumatycznej w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym odnoszący się do stosowania metotreksatu jako leku pozwalającego na krótsze stosowanie GC. Przegląd obejmował bazy: PubMed, Scopus, Cochrane Library oraz CINAHL, włączono dowody naukowe opublikowane do listopada 2020 roku. Uwzględniano prospektywne badania obserwacyjne i retrospektywne badania obserwacyjne. Włączono 21 publikacji do metaanalizy i 24 publikacje do analizy jakościowej, z czego metotreksatu dotyczyło 5 publikacji (w przypadku metotreksatu wykonano tylko analizę jakościową, ze względu na niewystarczające dane do metaanalizy). W przeglądzie nie podano łącznej liczby pacjentów stosujących metotreksat ani okresu obserwacji w badaniach, w których był stosowany. Dawkowanie MTX wynosiło od 10 do 15 mg tygodniowo, w części badań nie podano dawkowania.

## 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

### Oton 2022

Wyniki przeglądu wykazały, że metotreksat podawany pozajelitowo wykazuje się skutecznością u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym u pacjentów, u których odpowiedź na doustny MTX była niewystarczająca. Pozajelitowa droga podania nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych ani ich ciężkości. Zastosowanie pozajelitowego MTX jest właściwym sposobem na zmniejszenie kosztów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na doustny MTX. Należy jednak zwrócić uwagę, że dowody naukowe dotyczące stosowania MTX w chorobach reumatycznych innych niż reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) są bardzo skąpe i nie pozwalają na uzyskanie jednoznacznych danych.

Według autorów przeglądu metotreksat podawany pozajelitowo stanowi alternatywę dla metotreksatu podawanego doustnie, w szczególności u pacjentów z RZS, ze względu na swoją skuteczność, bezpieczeństwo, adherencję i wyniki farmakoekonomiczne.

<sup>4</sup> W niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników dla RZS, gdyż jest to jedno ze wskazań rejestryjnych metotreksatu (szczegóły rozdz. 5.2)

### van Huizen 2022

W przypadku twardziny układowej do przeglądu włączono cztery badania obejmujące łącznie 150 pacjentów, jedno badanie kohortowe, dwa prospektywne opisy serii przypadków i dwa badania RCT. Według badania RCT van den Hoogen 1996 niskie dawki MTX wykazują większą skuteczność niż placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast w badaniu RCT Pope 2001 nie wykazano statystycznych różnic między MTX a PLC w zakresie odpowiedzi na leczenie, choć widoczny był pewien trend na korzyść MTX. We włączonych do przeglądu opisach serii przypadków i badaniu kohortowym przynajmniej połowa pacjentów odpowiedziała na leczenie MTX.

W przypadku pęcherzicy zwykłej do przeglądu włączono sześć serii przypadków, obejmujących łącznie 152 pacjentów. We wszystkich publikacjach ponad 80% pacjentów przyjmujących metotreksat wykazywało poprawę w zakresie ocenianych punktów końcowych.

### Hannon 2021

Wyniki przeglądu wskazują na niewielkie różnice lub ich brak między metotreksatem a chlorochiną w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi w zakresie zmian skórnych w przebiegu SLE w 6-miesięcznym okresie obserwacji (RR=1,13, 95% CI: 0,84-1,50). Natomiast metotreksat wykazuje wyższość w porównaniu z placebo (RR=3,57, 95% CI: 1,63-7,84).

### Floris 2021

U pacjentów z polimialgią reumatyczną wyniki dotyczące stosowania MTX różnią się w zależności od badania. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym (Albrecht 2018) zaobserwowano statystycznie istotną korelację między stosowaniem MTX (nie określano dawki), a skróceniem czasu trwania leczenia glikokortykoidami. Natomiast w 5-letniej fazie przedłużonej badania RCT (Cimmino 2008) nie odnotowano związku między MTX (10 mg tygodniowo), a krótszym czasem leczenia GC. W badaniu obserwacyjnym (Lee 2013) nie stwierdzono, aby stosowanie MTX zapobiegało wystąpieniu nawrotów choroby. Z kolei według badania prospektywnego stosowanie MTX 15 mg raz w tygodniu u pacjentów, którzy mieli już nawrót, pozwala zmniejszyć liczbę przyszłych nawrotów i skrócić czas do osiągnięcia remisji.

Zdaniem autorów przeglądu otrzymane wyniki dotyczące metotreksatu są niespójne i niezbędne są dalsze badania.

## 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Oton 2022

Pozajelitowa droga podania nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ani ich ciężkości, nie wpływa też na rodzaj AEs u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Nie obserwowano różnic w tym zakresie dla różnych dawek MTX podawanego pozajelitowo.

### van Huizen 2022

W większości odnalezionych badań u pacjentów stosujących metotreksat pozarejestryjnie w chorobach dermatologicznych raportowano AEs, w niektórych badaniach także ciężkie AEs. Najczęściej raportowane AEs dotyczyły układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) i podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych.

### Floris 2021

W przeglądzie nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania metotreksatu u pacjentów z polimialgią reumatyczną.

### Hannon 2021

Dane dotyczące bezpieczeństwa różnych terapii u pacjentów z toczeniem układowym rumieniowatym są ograniczone i niespójnie raportowane, niemniej jednak metotreksat (a także hydroksychlorochina i chlorochinina) mają dobrze udokumentowane działania niepożądane, włączając objawy ze strony układu pokarmowego, problemy z wątrobą, czy teratogenne działanie metotreksatu w czasie ciąży.

### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Metotreksat (MTX) jest stosowany w chorobach autoimmunizacyjnych, w tym chorobach autoimmunizacyjnych innych niż wskazania zarejestrowane, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zależy od danej jednostki chorobowej.

Według przeglądu Oton 2022 metotreksat podawany pozajelitowo wykazuje się skutecznością u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym u pacjentów, u których odpowiedź na doustny MTX była niewystarczająca. Pozajelitowa droga podania nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ani ich ciężkości, nie wpływa też na rodzaj AEs u pacjentów z chorobami reumatycznymi.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest to, że przeglądy systematyczne odnalezione w ramach aktualizacji raportu OT.4321.48.2019 dotyczą głównie chorób reumatycznych, nie obejmują wszystkich wybranych wskazań. W przeglądzie Oton 2022 przedstawiono dowody naukowe dotyczące stosowania metotreksatu w chorobach reumatycznych, w tym w toczeniu układowym i zapaleniu wielomięśniowym. Przegląd Hannon 2021 dotyczył toczenia układowego (zmian skórnych), a przegląd Floris 2021 - polimialgii reumatycznej. W przeglądzie van Huizen 2022 przedstawiono dowody dotyczące pozarejestrowanego stosowania MTX w chorobach dermatologicznych, w tym w twardzinie układowej i pęcherzycy zwykłej.

Ograniczenie stanowią także niejednoznaczne wyniki, np. w przypadku polimialgii reumatycznej.

W poprzednim raporcie OT.4321.48.2019 przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych dotyczących stosowania metotreksatu we wrzodziejącym zapaleniu jelit (Damiao 2019), pierwotnej marskości żółciowej wątroby (Saffioti 2017), toczeniu rumieniowatym układowym (Tian 2018), olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (Monti 2019).



## 4. Źródła

### Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ)

#### Rekomendacje kliniczne

- ECCO 2020 Fiorino G, et al., Quality of Care Standards in Inflammatory Bowel Diseases: a European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] Position Paper. J Crohns Colitis. 2020 Sep 7;14(8):1037-1048, <https://academic.oup.com/ecco-icc/article/14/8/1037/5730297>
- PTG-E 2020 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID. <https://ptg-e.org.pl/wytyczne/stanowisko-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-gastroenterologii-dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-nieswoista-choroba-zapalna-jelit-w-dobie-pandemii-covid/>
- WSES-AAST 2021 De Simone B, et al., WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. World J Emerg Surg. 2021 May 11;16(1):23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111988/>

### Choroby reumatyczne

#### Badania wtórne

- Floris 2021 Floris A, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. Clinical Rheumatology (2022) 41:19–31. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-021-05819-z>
- Hannon 2021 Hannon C.W., McCourt C., Lima H.C., Chen S., Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD007478. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007478.pub2/full>
- Oton 2022 Otón T et al. Use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases: A systematic review, Reumatología Clínica (English Edition), Volume 18, Issue 4, 2022, Pages 207-226, <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2020.11.006>
- van Huizen 2022 van Huizen AM et al. On which evidence can we rely when prescribing off-label methotrexate in dermatological practice? – a systematic review with GRADE approach. JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT 2022, VOL. 33, NO. 4, 1947–1966, <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1961999>

#### Rekomendacje kliniczne

- Foeldvari 2021 Foeldvari I., et al., Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis, Rheumatology, Volume 60, Issue 4, April 2021, 1651–1658, <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/4/1651/5956234>
- Vries-Bouwstra 2020 de Vries-Bouwstra JK, et al., Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2020 Feb;47(2):249-254. <https://www.irheum.org/content/47/2/249.long>

### Choroby wątroby i dróg żółciowych

#### Rekomendacje kliniczne

- Lohse 2020 Lohse AW, et al., European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER); International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1496-1506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707224/>

### Pęcherzyca

#### Rekomendacje kliniczne

- Joly 2020 Joly P. et al., Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), EADV 2020, 34, 1900–1913, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16752>
- Murrell 2020 Murrell DF et al., Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar;82(3):575-585.e1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313440/>

### Choroby hematologiczne

#### Rekomendacje kliniczne

- FICG 2019 Jäger U, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020 May;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31839434. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X19301626>

ICR 2019 Provan D et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>

#### Stwardnienie rozsiane

##### Rekomendacje kliniczne

MSTCG 2021 Wiendl H et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on diseasemodifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord 2021; 14: 1–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377320/>

#### Choroby tarczycy

##### Rekomendacje kliniczne

ETA 2022 Mooij CF et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. Eur Thyroid J 2022 Jan 1;11(1):e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0073.xml>

#### Cukrzyca typu 1

##### Rekomendacje kliniczne

ADA-EADS 2021 Holt RIG et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 64, 2609–2652 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05568-3>

PTD 2022 Czupryniak L et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Curr Top Diabetes, 2022; 2 (1): 1–134. <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd>

#### Choroby nerek

##### Rekomendacje kliniczne

KDIGO 2021 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International (2021) 100, S1–S276. <https://kdigo.org/guidelines/gd/>

#### Inne

ChPL Ebetrexat Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 28.10.2022)

ChPL Metex Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 28.10.2022)

ChPL Methofill Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 28.10.2022)

ChPL Methofill SD Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill SD <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 28.10.2022)

ChPL Namaxir Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 28.10.2022)

OT.4321.48.2019 metotreksat Metotreksat we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej inne niż określono 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. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.48.2019\\_off\\_label\\_metotreksat\\_12122019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.48.2019_off_label_metotreksat_12122019.pdf)

OT.434.61.2016 metotreksat [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)



## 5. Załączniki

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

Tabela 11. Produkty lecznicze zawierające metotreksat refundowane we wskazaniu pozarejestrycyjnym choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL wg Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	73,22	76,88	88,31	88,31	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	97,63	102,51	115,63	115,63	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	146,45	153,77	169,19	169,19	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	195,26	205,02	222,14	222,14	ryczałt	3,41
	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	244,08	256,28	274,55	274,55	ryczałt	4,27
	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	292,90	307,55	326,97	326,97	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84
	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	361,26	379,32	400,48	400,48	ryczałt	6,40
	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	505,76	531,05	555,67	555,67	ryczałt	8,96
	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	650,27	682,78	710,86	710,86	ryczałt	11,52
	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	794,77	834,51	866,05	866,05	ryczałt	14,08
12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	867,41	910,78	944,04	944,04	ryczałt	15,36	
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,60	19,53	24,49	22,27	ryczałt	5,42
	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,80	26,04	32,00	29,69	ryczałt	5,51
	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,00	32,55	39,38	37,12	ryczałt	5,46
	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,20	39,06	46,75	44,54	ryczałt	5,41
	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,39	45,56	54,11	51,96	ryczałt	5,35
	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,59	52,07	61,19	59,39	ryczałt	5,00
	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,79	58,58	68,27	66,81	ryczałt	4,66
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	61,99	65,09	75,36	74,23	ryczałt	4,33
	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,39	78,11	89,53	89,08	ryczałt	3,65
	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83	

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53
	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346867	314,88	330,62	350,04	350,04	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346928	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346980	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991347048	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20

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

## 5.2. Zestawienie jednostek chorobowych

Tabela 12. Zestawienie jednostek chorobowych ujętych w raporcie

Choroby	Jednostki chorobowe uwzględnione w raporcie z 2016 r. (OT.434.61.2016)			Jednostki chorobowe uwzględnione w raporcie z 2019 r. (OT.4321.48.2019)		Jednostki chorobowe uwzględnione w aktualnym raporcie	
	dla których wyszukiwano dowodów	dla których znaleziono dowody naukowe	dla których znaleziono wytyczne kliniczne	dla których znaleziono dowody naukowe	dla których znaleziono wytyczne kliniczne	dla których znaleziono nowe dowody naukowe	dla których znaleziono nowe wytyczne kliniczne
Choroby hematologiczne	małopłytkowość idiopatyczna	-	X	-	X	-	X
	niedokrwistość autoimmunohemolityczna	-	-	-	-	-	X
Choroby metaboliczne	cukrzyca typu 1	-	X	-	X	-	X
Choroby neurologiczne	stwardnienie rozsiane	-	X	-	X	-	X
	zespół Guillaina-Barrego	-	-	-	-	-	-
Choroby reumatyczne	toczeń rumieniowaty układowy	-	X	X	X	X	-
	twardzina układowa	-	X	-	X	X	X
	zespół Sjögrena	-	X	-	X	-	-
	polimialgia reumatyczna	X	-	-	-	X	-
	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic	X	-	X	X	-	-
	zapalenie naczyń	X	X	-	-	-	-
Choroby mięśni i tkanki łącznej	zapalenie skórno-mięśniowe	X	X	-	-	-	-
	Miastenia	-	X	-	-	-	X
Choroby skóry	Bielactwo	-	-	-	-	-	-
	pęcherzyca zwykła	-	X	-	X	X	X
Choroby wątroby	pierwotna marskość żółciowa wątroby	X	X	X	X	-	-
	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	X	-	X	-	X
Choroby żołądka	autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka	-	-	-	-	-	-
Choroby jelit	wrzodziejące zapalenie jelita grubego	X	X	X	X	-	X
Choroby tarczycy	choroba Gravesa-Basedowa	-	X	-	X	-	X
	zapalenie tarczycy typu Hashimoto	-	X	-	-	-	-
Choroby nerek i nadnerczy	choroba Addisona	-	X	-	-	-	-
	zespół Goodpasture'a	-	-	-	-	-	X

Tabela 13. Wskazania zarejestrowane dla metotreksatu

Produkt leczniczy	Wskazanie
Ebetrexat	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych
	Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 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)
Metex	Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów
	Wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca
	Umiarkowana i ciężka łuszczyca u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do terapii ogólnoustrojowej i ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
	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
Methofill	Czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych
	Ciężka postać łuszczyki pospolitej, szczególnie plackowatej, która nie może być odpowiednio leczona za pomocą standardowych terapii a także czynne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
	Podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 3 lat i starszych
Methofill SD	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów
	Wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne
	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
	Łagodna do umiarkowanej postać choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny
Namaxir	Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów
	Wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca
	Ciężka, oporna na leczenie, powodująca niesprawność łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie 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

### 5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 2.11.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methotrexate[Title/Abstract]	46 201
#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])	476 583
#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])))	1 287

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#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 2019/12/09 to 2022/11/02	330
#5	(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: Humans, from 2019/12/9 - 2022/11/2	233
#6	(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: Humans, English, from 2019/12/9 - 2022/11/2	225
#7	(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: Humans, English, Polish, from 2019/12/9 - 2022/11/2	225
#8	(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: Full text, Humans, English, Polish, from 2019/12/9 - 2022/11/2 Sort by: Most Recent	224

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 2.11.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methotrexate.ab,ti.	76591
#2	systematic review.ab,kw,ti.	296544
#3	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	282043
#4	2 or 3	444746
#5	1 and 4	1481
#6	limit 5 to yr="2019 - 2022"	489
#7	limit 5 to (full text and human and english language and yr="2019 - 2022")	281

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 2.11.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Methotrexate):ti,ab,kw	12484
#2	(systematic review):ti,ab,kw	11892
#3	(metaanalysis) or (meta-analysis) or (metaanalysis):ti,ab,kw	18993
#4	#2 or #3	26098
#5	#1 and #4	216
#6	#1 and #4 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to Nov 2022	47
#7	(Methotrexate):ti,ab,kw in Cochrane Reviews	77
#8	(Methotrexate):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to Nov 2022, in Cochrane Reviews	10
#9	#6 or #8	52