



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Acidum folicum
we wskazaniu innym niż określone w ChPL:
schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych
metotreksatem**

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

Opracowanie nr: OT.422.1.56.2024

(Aneks do opracowania nr: BP.4221.4.2022)

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
csDMARD	klasyczne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional synthetic disease modified antirheumatic drugs</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FDA FAERS	The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLA	placebo
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	7
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
Zał. 1. Wykaz leków zawierających substancję czynną <i>acidum folicum</i> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
Zał. 2. Strategie wyszukiwania	10
Zał. 3. Diagram selekcji badań PRISMA	12
Zał. 4. Lista badań wykluczonych na podstawie pełnego tekstu wraz w powodem wykluczenia	12

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr BP.4221.4.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 6/2022 z dnia 17 stycznia 2022 roku, w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *acidum folicum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, t.j.: schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem.

Niniejsze opracowanie 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 21-22 października 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 1 stycznia 2022 roku przeszukano następujące źródła:

- 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 On-line,
- 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty opublikowane przez EULAR: wytyczne z 2022 r. dotyczące leczenia reumatologicznego zapalenia stawów (RZS) i wytyczne z 2023 r. dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS).

Wytyczne EULAR 2022: w odniesieniu do dawkowania leków z grupy csDMARD (klasyczne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby, ang. conventional synthetic disease modified antirheumatic drugs) sugeruje się odniesienie do poprzednich zaleceń z 2019 r., w których szczegółowo omówiono tę kwestię. W skrócie, **w przypadku wystarczającej suplementacji kwasem foliowym**, dawkę metotreksatu można szybko zwiększyć do około 25 mg raz na tydzień

Wytyczne EULAR 2023: w celu ograniczenia działań niepożądanych metotreksatu **zaleca się suplementację kwasem foliowym**.

W obu dokumentach zaleca się suplementację kwasem foliowym w przypadku leczenia metotreksatem (MTX).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających *acidum folicum* w leczeniu schorzeń reumatycznych u pacjentów leczonych metotreksatem.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.11.2024 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu BP.4221.4.2022, tj. po 11.01.2022 r. (w strategii zastosowano datę odcięcia 01.01.2022 r. uwzględniającą margines czasowy).

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: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W tym przypadku były to badania z poziomu wiarygodności nie niższego niż badania włączone do poprzedniego raportu, tj. co najmniej: badanie RCT czy retrospektywne (jednoramienne).

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

- Avalos-Salgado 2024 – retrospektywne badanie kohortowe
- Onda 2023 – analiza danych z bazy FDA FAERS (The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System)

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Avalos-Salgado 2024

Badanie było jednośrodkowym badaniem kohortowym, do którego włączano pacjentów w wieku co najmniej 60 lat z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do badania zakwalifikowano 198 pacjentów leczonych m. in. metotreksatem (120 pacjentów, 60,6%). U 154 pacjentów (77,8%) zastosowano suplementację kwasem foliowym.

W badaniu zaobserwowano, że suplementacja kwasem foliowym stanowiła czynnik ochronny i zmniejszyła prawdopodobieństwo odstawienia MTX z powodu AE 0,28-krotnie (skorygowany HR: 0,28, [95%CI: 0,16; 0,49], $p < 0,001$).

Według badaczy wyższe dawki MTX zwiększają ryzyko odstawienia leku u osób w podeszłym wieku z RZS, natomiast suplementacja kwasem foliowym zmniejsza to ryzyko i pełni w tym przypadku funkcję protekcyjną.

Wybrane ograniczenia badania:

- Brak kompletnej informacji nt. leczenia pacjentów (m. in.: poziom metabolitów, stosowanie się do zaleceń);
- Utrata pacjentów z okresu obserwacji;
- Wykluczono starszych pacjentów leczonych biologicznymi DMARDs

Onda 2023

W badaniu Onda 2023 poddano analizie dane z bazy FDA FAERS (The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System). Analizą objęto 291,836 pacjentów leczonych metotreksatem.

W badaniu analizowano wpływ dodania kwasu foliowego lub leku z grupy TNFi do metotreksatu na występowanie typowych dla MTX działań niepożądanych takich jak:ILD (choroba śródmiąższowa płuc, ang. interstitial lung disease), hepatotoksyczności, mielosupresji i gruźlicy. Wyniki tej analizy podawano jako wskaźniki cROR (surowy iloraz szans zgłoszenia zdarzenia, ang. crude ROR, reporting odds ratio).

Skojarzenie MTX z kwasem foliowym lub lekami z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNFi) wykazywało tendencję do zmniejszania współczynnika cROR dla działań niepożądanych takich jak: choroba śródmiąższowa płuc, hepatotoksyczność czy mielosupresja. Tendencji takiej nie wykazano w przypadku gruźlicy.

Podawanie kwasu foliowego wiązało się z niższą częstotliwością występowania działań niepożądanych takich jak:ILD, cROR - 0.89 (0.81–0.98), hepatotoksyczność, cROR - 0.52 (0.5–0.54), czy mielosupresja, cROR - 0.45 (0.43–0.48). W przypadku występowania gruźlicy, jej częstotliwość była zwiększona, cROR - 1.11 (1.02–1.2). Wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wskaźniki cROR [95%CI] dla działań niepożądanych związanych z podawaniem MTX u pacjentów przyjmujących MTX z lekiem skojarzonym

Lek w skojarzeniu	ILD	hepatotoksyczność	mielosupresja	gruźlica
Adalimumab	0.76 (0.68–0.84)	0.74 (0.72–0.77)	0.13 (0.12–0.15)	0.83 (0.76–0.91)
Infliksimab	1.27 (1.12–1.42)	1.06 (1.01–1.1)	0.26 (0.23–0.29)	5.78 (5.36–6.24)
Etanercept	0.9 (0.82–0.99)	0.76 (0.73–0.78)	0.16 (0.14–0.17)	0.5 (0.45–0.55)
Certolizumab	1.99 (1.68–2.35)	0.88 (0.81–0.96)	0.14 (0.1–0.19)	2.12 (1.83–2.46)
golimumab	1.78 (1.49–2.13)	0.9 (0.82–0.98)	0.19 (0.15–0.25)	1.39 (1.16–1.67)
Kwas foliowy	0.89 (0.81–0.98)	0.52 (0.5–0.54)	0.45 (0.43–0.48)	1.11 (1.02–1.2)

Natomiast skojarzenie MTX z kwasem foliowym (FA) lub lekiem TNFi zmniejszało aROR dla hepatotoksyczności i mielosupresji związanej z MTX; przeciwnie, wpływ FA nie był oczywisty w przypadku ILD lub gruźlicy (tabela poniżej).

Tabela 2. Wskaźniki cROR (surowe) i aROR (skorygowane) [95%CI] dla działań niepożądanych związanych z podawaniem MTX u pacjentów przyjmujących MTX i MTX z kwasem foliowym (FA)

Lek	ILD		Hepatotoksyczność		Mielosupresja		Gruźlica	
	cROR	aROR	cROR	aROR	cROR	aROR	cROR	aROR
MTX	3,36 [3 - 3,77] p<0,001	4,73 [4,17 - 5,35] p<0,001	3,2 [3,04 - 3,37] p<0,001	4,53 [4,29 - 4,78] p<0,001	10,73 [9,95 - 11,58] p<0,001	14,5 [13,3 - 15,9] p<0,001	1,05 [0,9 - 1,23] p=0,491	1,55 [1,32 - 1,82] p<0,001
MTX+FA	3,25 [2,76 - 3,81] p<0,001	4,91 [4,15 - 5,8] p<0,001	2,06 [1,89 - 2,25] p<0,001	3,17 [2,9 - 3,46] p<0,001	6,36 [5,71 - 7,08] p<0,001	11,5 [10,2 - 13] p<0,001	0,8 [0,62 - 1,04] p=0,102	1,19 [0,91 - 1,55] p=0,206

Chociaż badania oceniające systemy spontanicznego zgłaszania mają ograniczenia, takie jak błąd w raportowaniu, dane z naszej analizy regresji logistycznej wykazały, że dodanie FA do terapii opartej na MTX może pomóc w ograniczeniu zależnych od dawki działań niepożądanych MTX, dostarczając w ten sposób dowodów klinicznych potwierdzających korzystny wpływ kwasu foliowego.

Wybrane ograniczenia badania:

- Ograniczenia związane z raportowaniem zdarzeń – raportowanie danych ma charakter spontaniczny;
- Raportowana częstotliwość zdarzeń może się różnić od rzeczywistej;
- Brak kompletnej informacji nt. dawek, częstotliwości stosowania, drogi podania, rodzaju choroby czy stopnia jej progresji;
- Inne leki stosowane przez pacjentów raportujących informacje mogły wpływać na występowanie zdarzeń niepożądanych

4. Źródła

Badania

Avalos-Salgado 2024 Avalos-Salgado, F.A.; Gonzalez-Lopez, L.; Gonzalez-Vazquez, S.; Ponce-Guarneros, J.M.; Santiago-Garcia, A.P.; Amaya-Cabrera, E.L.; Arellano-Cervantes, R.; Gutiérrez-Aceves, J.A.; Alcaraz-Lopez, M.F.; Nava-Valdivia, C.A.; et al. Risk Factors Associated with Adverse Events Leading to Methotrexate Withdrawal in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients: A Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1863. <https://doi.org/10.3390/jcm13071863>

Onda 2023 Onda K, Honma T, Masuyama K (2023), Methotrexate-related adverse events and impact of concomitant treatment with folic acid and tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An assessment using the FDA adverse event reporting system. *Front. Pharmacol.* 14:1030832. doi: 10.3389/fphar.2023.1030832

Wytyczne kliniczne

EULAR 2022 Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18. doi:10.1136/ard-2022-223356

EULAR 2023 Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83:706–719. doi:10.1136/ard-2024-225531

5. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków zawierających substancję czynną *acidum folicum* finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym														
Nazwa, postać i dawka	Opak.	GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązuje decyzji	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt.	05909990109319	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	8,40	9,07	9,61	13,32	13,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; <2> łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem	R	11,99
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990109210				2,80	3,02	3,56	5,03	4,44				4,53

CD - Cena detaliczna, CHB - Cena hurtowa brutto, CZN - Cena zbytu netto, PO - Poziom odpłatności, R – ryczałt, UCZ - Urzędowa cena zbytu, WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 14.11.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	Search: folate[Title/Abstract] OR folic[Title/Abstract] OR folacin[Title/Abstract] OR b9[Title/Abstract]	52 912
#2	Search: "folic acid"[MeSH Terms]	43 253
#3	Search: #1 or #2	69 738
#4	Search: methotrexate[Title/Abstract]	50 047
#5	Search: "methotrexate"[MeSH Terms]	42 440
#6	Search: #4 or #5	63 067
#8	Search: rheumatic[Title/Abstract] OR rheumatoid[Title/Abstract] OR juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR juvenile arthritis[Title/Abstract] OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR fibromyalgia[Title/Abstract] OR gout[Title/Abstract] OR hyperostosis[Title/Abstract] OR osteoarthritis[Title/Abstract] OR rheumatic polymyalgia[Title/Abstract] OR polymyalgia rheumatica[Title/Abstract] OR rheumatic fever[Title/Abstract]	314 339
#9	Search: "rheumatic diseases"[MeSH Terms]	271 875
#10	Search: #8 or #9	387 768
#11	Search: #3 and #6 and #10	632
#13	Search: #3 and #6 and #10 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	108
#14	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract]	11 542 541
#15	Search: #11 and #14	283
#16	Search: #13 or #15	302
#17	Search: #13 or #15 Filters: from 2022 - 2024	31
#18	Search: "Rheumatic Diseases"[Mesh] Sort by: Most Recent	271 875
#19	Search: #13 or #15 Filters: English, from 2022 - 2024	31
#20	Search: #13 or #15 Filters: English, Polish, from 2022 - 2024	31

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 14.11.2024

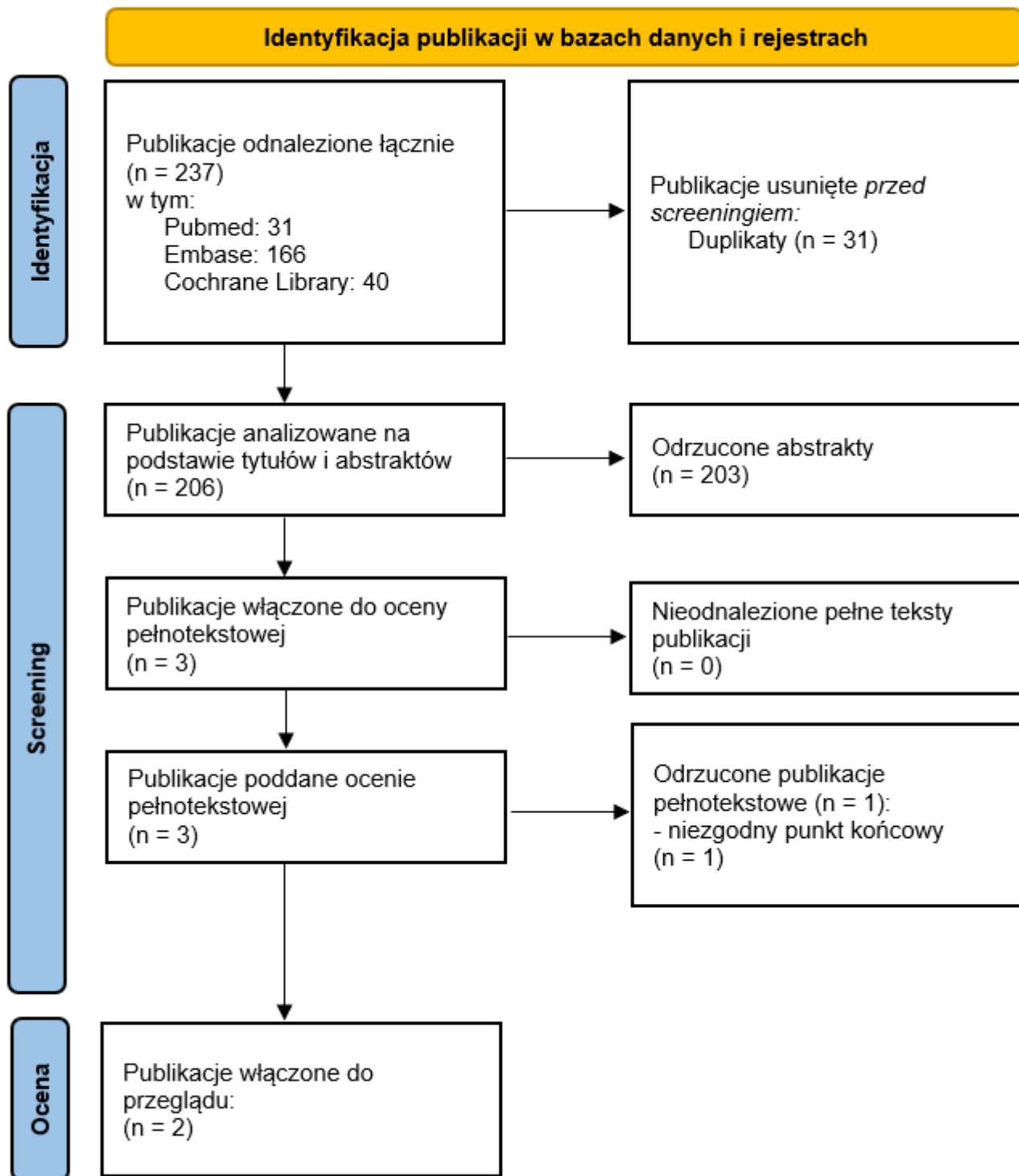
#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(folate or folic or folacin or b9).ab,kf,kw,ti.	58 739
2	exp folic acid/	690 58
3	1 or 2	85 111
4	exp rheumatic disease/	255 106
5	exp juvenile rheumatoid arthritis/	23 704
6	exp rheumatoid arthritis/	212 386
7	exp fibromyalgia/	26 325

8	exp gout/	23 637
9	exp hyperostosis/ or exp ankylosing hyperostosis/	5 790
10	exp osteoarthritis/	157 883
11	exp rheumatic polymyalgia/	6 235
12	exp rheumatic fever/	5 423
13	(rheumatic or rheumatoid or juvenile rheumatoid arthritis or juvenile idiopathic arthritis or juvenile arthritis or rheumatoid arthritis or fibromyalgia or gout or hyperostosis or osteoarthritis or rheumatic polymyalgia or polymyalgia rheumatica or rheumatic fever).ab,kf,kw,ti.	383 609
14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	507 640
15	methotrexate.ab,kf,kw,ti.	71 989
16	exp methotrexate/	184 701
17	15 or 16	189 529
18	3 and 14 and 17	2 413
19	(trial or study or metaanalysis or meta-analysis or systematic).ab,kf,kw,ti.	13 765 672
20	18 and 19	966
21	limit 18 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	432
22	limit 18 to (meta analysis or "systematic review")	112
23	20 or 21 or 22	1 140
24	limit 23 to ((english or polish) and yr="2022 -Current" and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review" or "review"))	166

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 14.11.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(folate OR folic OR folacin OR b9):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 896
#2	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	4 773
#3	#1 or #2	9 135
#4	(methotrexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13 336
#5	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	5 159
#6	#4 or #5	13 336
#7	(rheumatic or rheumatoid or juvenile rheumatoid arthritis or juvenile idiopathic arthritis or juvenile arthritis or rheumatoid arthritis or fibromyalgia or gout or hyperostosis or osteoarthritis or rheumatic polymyalgia or polymyalgia rheumatica or rheumatic fever):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52 972
#8	MeSH descriptor: [Rheumatic Diseases] explode all trees	22 467
#9	#7 or #8	53 393
#10	#3 and #6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024	40

Zał. 3. Diagram selekcji badań PRISMA



Zał. 4. Lista badań wykluczonych na podstawie pełnego tekstu wraz w powodem wykluczenia

Publikacja	Powód wykluczenia
Parimi VP, Mirza MA, Bandaru RK i in. Adverse effect profile with low-dose methotrexate therapy in patients suffering with rheumatic diseases. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2024; 14(5): 827-830. 10.5455/njppp.2023.13.09431202324092023	Brak kompletnej informacji nt wyników skuteczności kwasu foliowego