



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

## **ACIDUM FOLICUM**

### **w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem**

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

Data ukończenia: marzec 2016

## Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACR	American College of Rheumatology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
EULAR	European League Against Rheumatism
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RBC	Poziom krwinek czerwonych (ang. red blood cell)
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	Spondylitis Association of America
SD	odchylenie standardowe
SRTN	Spondyloarthritis Research and Treatment Network
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 refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	2
Spis treści .....	3
1. Informacje o wniosku .....	4
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	5
3. Problem decyzyjny .....	5
3.1. Technologia wnioskowana .....	6
3.1.1. Informacje podstawowe .....	6
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	6
3.2. Problem zdrowotny .....	7
3.3. Technologie alternatywne .....	7
3.4. Opinie eksperckie .....	8
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	8
4. Analiza kliniczna .....	9
4.1. Metodologia analizy klinicznej .....	9
4.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	10
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	14
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	14
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	15
6. Kluczowe informacje i wnioski .....	16
7. Źródła .....	19
8. Załączniki .....	20

## 1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma  
zlecającego

2016-03-11  
PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

ACIDUM FOLICUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów  
leczonych metotreksatem

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków  
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345)  
w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki  
zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia  
opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem  
naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego  
świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta  
– za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabletki, 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109210
	Acidum folicum Richter, tabletki, 15 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109319

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Acidum folicum Richter, tabletki, 5 mg, 30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o. ul. Ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki
Acidum folicum Richter, tabletki, 15 mg, 30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: kwask foliowy (acidum folicum) w schorzeniach reumatycznych u pacjentów leczonych metotreksatem.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

### Dodatkowe informacje:

Raport ten stanowi uaktualnienie raportu Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r. dotyczącego stosowania kwasu foliowego we wskazaniach: łuszczyca leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi i powinien być razem z nim czytany.

Ze względu na pilny charakter zlecenia, nie wystąpiono z prośbami o opinie do ekspertów klinicznych w przedmiotowej sprawie.

## 3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: kwas foliowy (acidum folicum) w schorzeniach reumatycznych u pacjentów leczonych metotreksatem. Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 1. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ (PLA.4600.167.2016.1.ISU).**

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabletki, 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109210
	Acidum folicum Richter, tabletki, 15 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109319

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. w załączniku A1 znajdują się 2 preparaty zawierające kwas foliowy (acidum folicum richter), refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ<sup>1</sup>, produkty Acidum folicum Richter (kwas foliowy, tabletki, 5 i 15 mg) objęte zleceniem MZ refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (terminy wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 01.01.2016 r.), jak również w zakresie wskazań pozarejestacyjnych (terminy wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 1.05.2014 r. (schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem) i 01.11.2014 r. (łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem).

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (poz. 27)

## 3.1. Technologia wnioskowana

### 3.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego ACIDUM FOLICUM RICHTER (kwas foliowy, tabletki, 5 mg i 15 mg).

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – kwas foliowy (acidum folicum), tabletki, 5 mg i 15 mg (ChPL ACIDUM FOLICUM RICHTER).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	Acidum folicum
Kod ATC	B 03 BB 01
Grupa farmakoterapeutyczna	Preparatu stosowane w niedokrwistości
Postać farmaceutyczna	Tabletki
Droga podania	Doustna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas foliowy (kwas petroiloglutaminowy) i inne foliany (zawierające więcej reszt kwasu glutaminowego) pełnią rolę koenzymów w reakcjach przenoszenia grup jednowęglowych (formylowej, hydroksymetylowej, metylowej, formiminowej), w procesie biosyntezy zasad purynowych i pirymidynowych, niezbędnych do syntezy DNA i RNA.</p> <p>Kwas foliowy jest w organizmie przekształcany do kwasu foliowego (FH4).</p> <p>Kwas foliowy, właściwa substancja aktywna, ma zastosowanie kliniczne w przypadkach zahamowania aktywności reduktazy dihydrofolianowej podczas leczenia antymetabolitami kwasu foliowego (metotreksat).</p> <p>Kwas foliowy, kobalamina (wit. B12) i fosforan pirydoksalu (wit. B6) uczestniczą w metabolizmie homocysteiny. Kwas foliowy odgrywa rolę donora grupy metylowej dla homocysteiny podczas jej przekształcania w metioninę i w efekcie obniża stężenie homocysteiny we krwi.</p> <p>Badania kliniczne potwierdziły, że wysokie stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem występowania chorób układu krążenia, związanych z miażdżycą. Rola kwasu foliowego w profilaktyce chorób krążenia wymaga jeszcze potwierdzenia w dalszych, dobrze zaplanowanych badaniach.</p> <p>Zwiększenie podaży kwasu foliowego, dostarczanego w diecie i w postaci produktów leczniczych, w okresie co najmniej 1 miesiąca przed spodziewanym zapłodnieniem i w pierwszym trymestrze ciąży (odzwierciedlające około dwukrotnie zwiększone zapotrzebowanie na tę witaminę) jest uznanym elementem profilaktyki wad cewy nerwowej u płodu.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica)</li> <li>- niedokrwistość megaloblastyczna</li> <li>- przewlekłe niedożywienie, alkoholizm</li> <li>- u chorych dializowanych oraz chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprim)</li> <li>- u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne</li> </ul>
Dawkowanie	<p><b>Dawkowanie u dorosłych:</b></p> <p>Kwas foliowy jest zwykle stosowany w dawce od 10 do 45 mg na dobę.</p> <p>Dawką uzupełniającą rezerwy tkankowe jest dawka od 10 do 20 mg.</p> <p>W niedokrwistości megaloblastycznej: 10mg do 20 mg na dobę przez 14 do 21 dni, do czasu uzyskania poprawy hematologicznej, następnie dawki podtrzymujące do 10 mg na dobę.</p> <p>W niedokrwistości hemolitycznej: 5 mg na dobę lub, co tydzień, w zależności od diety i nasilenia hemolizy.</p> <p><b>Dawkowanie u dzieci:</b></p> <p>U dzieci stosuje się zwykle kwas foliowy w dawce dobowej od 5 do 15 mg w zależności od wskazań.</p> <p><b>Czas trwania leczenia:</b> ustala się na podstawie reakcji chorego i wyników badań laboratoryjnych</p> <p><b>Sposób podania:</b> Dawki dobowe większe niż 15 mg należy przyjmować w 2–3 dawkach podzielonych.</p>

### 3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas dwukrotnie oceniono skuteczność stosowania kwasu foliowego (Acidum Folicum) we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w schorzeniach reumatycznych u pacjentów leczonych metotreksatem (AOTM-OT-434-41/2013, AOTM-OT-434-5/2012). Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące kwasu foliowego (Acidum folicum) we wskazaniu innym niż ujęte w ChPL**

Dokumenty, nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji / Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr <b>46/2014</b> z dnia <b>24 marca 2014 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: <b>kwasy foliowe</b>, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną <b>acidum folicum</b> we wskazaniu innym od zarejestrowanych tj.: <b>schorzenia reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem.</b> <b>Uzasadnienie:</b> Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, krajowymi oraz międzynarodowymi, <b>zasadne</b> jest stosowanie <b>kwasy foliowego</b> podczas leczenia metotreksatem. Należy podkreślić znaczenie suplementacji folianami, które pozwalają na utrzymanie skuteczności metotreksatu podczas długoterminowej terapii. Suplementacja folianami redukuje działania niepożądane bez znacznej zmiany skuteczności terapeutycznej metotreksatu. Ze względu na znacznie wyższy koszt suplementacji kwasem foliowym bez istotnej przewagi w redukcji działań niepożądanych, użycie kwasu foliowego powinno być lekiem z wyboru podczas terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na schorzenia reumatyczne leczonych metotreksatem.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr <b>377/2013</b> z dnia <b>17 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: <b>acidum folicum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: <b>acidum folicum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności <b>u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych</b> - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, jak również w schorzeniu: łuszczyca leczona metotreksatem. <b>Uzasadnienie:</b> Kwas foliowy jest witaminą, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Związek ten odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych. Istnieją liczne publikacje potwierdzające skuteczność suplementacji kwasem foliowym w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono także rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie wiele rekomendacji towarzyszów naukowych (krajowych, europejskich i światowych) zalecających suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Cena tej witaminy (B 12 – biotyna) jest niska i produkowana jest na dużą skalę od lat w naszym kraju.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr <b>39/2012</b> z dnia <b>27 marca 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w schorzeniach reumatologicznych, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, preparatów zawierających mykofenolan mofetilu w następujących wskazaniach: leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej. Rada uważa jednocześnie za <b>zasadne</b> finansowanie <b>kwasy foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych.</b> <b>Uzasadnienie:</b> Zgodnie z rekomendacjami EULAR stosowanie mykofenolanu mofetilu rekomendowane jest jedynie w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej. Zgodnie z rekomendacjami EULAR suplementacja kwasem foliowym przy leczeniu metotreksatem jest skuteczna w zapobieganiu działaniom niepożądanym ze strony układu pokarmowego i błon śluzowych. Znaczna część polskich wytycznych i prac przeglądowych zawiera informacje dotyczące suplementacji kwasem foliowym u pacjentów leczonych metotreksatem.</p>

## 3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r.


## 3.3. Technologie alternatywne

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r.

### 3.4. Opinie eksperckie

W poniższej tabeli przedstawiono opinie eksperckie otrzymane w ramach opracowania materiałów analitycznych w 2013 r. (raport Agencji: AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r.).

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii

Ekspert	Stanowisko własne
Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Powinien być refundowany w obydwu dawkach dostępnych w Polsce tj. 5 i 15 mg.
	„W pełni popieram finansowanie stosowania kwasu foliowego w trakcie terapii metotreksatem, niezależnie od wskazań, dla których zastosowano metotreksat.”

### 3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania kwasu foliowego (Acidum folicum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatologiczne u pacjentów leczonych metotreksatem, przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r.).

Odnaleziono dodatkowych 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania kwasu foliowego (Acidum folicum) w schorzeniach reumatologicznych u pacjentów leczonych metotreksatem: EULAR/ACR 2015, EULAR 2015a, EULAR 2015b, EULAR 2013, ACR/SAA/SRTN 2016, ACR 2016, ACR 2013, Albrecht 2014 i Todoerti 2013, które przedstawiono w tabeli poniżej. Znaczna większość wytycznych nie podaje bezpośredniej informacji dotyczącej suplementacji kwasu foliowego u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi leczonych metotreksatem. Wytyczne EULAR 2015b w dyskusji do punktu 3. rekomendacji (leczenie pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych, zwłaszcza z występującym obrzękiem, zmianami strukturalnymi, wysokim OB/CRP lub innymi klinicznie istotnymi pozastawowymi manifestacjami choroby) wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na skuteczność przepisywanej dawki MTX (zazwyczaj 15–25 mg/tydzień), drogę podania (podskórną lub doustnie) oraz na stosowanie substytucji folianami. Wytyczne EULAR 2013 wskazują, że przy zastosowaniu MTX w leczeniu pacjentów z RZS wskazane jest dobranie optymalnej dawki kwasu foliowego. Wytyczne Albrecht 2014 i Todoerti 2013 bezpośrednio rekomendują konieczność podawania kwasu foliowego pacjentom ze schorzeniami reumatologicznymi leczonymi MTX; wytyczne te określają również wielkość dawkowania (odpowiednio: 5 mg/tyg. i 5–10 mg/tyg.).

Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne stosowania kwasu foliowego (Acidum Folicum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem – aktualizacja

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>EULAR/ACR 2015</b> Europa/USA	Leczenie polimialgii reumatycznej	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury	<b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kwasu foliowego</b> w leczeniu polimialgii reumatycznej, pomimo dopuszczenia warunkowego wczesnego stosowania metatreksatu (MTX).
<b>EULAR 2015a</b> Europa	Leczenie łuszcycowego zapalenia stawów (ŁZS)	Przegląd systematyczny literatury	Wytyczne stanowią aktualizację wytycznych EULAR SLR z 2011 r. <b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kwasu foliowego</b> u pacjentów z ŁZS, u których stosuje się MTX.
<b>EULAR 2015b</b> Europa	Leczenie łuszcycowego zapalenia stawów (ŁZS) – terapie lekowe – uaktualnienie	Przegląd systematyczny literatury	Wytyczne stanowią uzupełnienie wytycznych EULAR z 2015 r. <b>Brak bezpośredniego</b> zalecenia dotyczącego stosowania <b>kwasu foliowego</b> w leczeniu pacjentów z ŁZS, u których stosowano MTX. Wytyczne w dyskusji do punktu 3. rekomendacji (leczenie pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych, zwłaszcza z występującym obrzękiem, zmianami strukturalnymi, wysokim OB/CRP lub innymi klinicznie istotnymi pozastawowymi manifestacjami choroby) wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na skuteczność przepisywanej dawki MTX (zazwyczaj 15–25 mg/tydzień), drogę podania (podskórną lub doustnie) oraz na stosowanie substytucji folianami.
<b>EULAR 2013</b> Europa	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	Konsensus ekspertów i przegląd literatury	Pkt 4. Stosowanie MTX powinno być częścią pierwszej linii leczenia u pacjentów z aktywną postacią RZS. Wytyczne w komentarzu do tego punktu zwracają uwagę na



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	(RZS)		następujące ważne aspekty: *optymalizację dawki MTX, * <b>optymalizację dawki kwasu foliowego</b> , *zwrócenie uwagi na to, że maksymalny efekt działania MTX uzyskiwany jest po 4–6 miesiącach stosowania.
<b>ACR/SAASRTN 2016</b> USA	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury	<b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kwasu foliowego</b> u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których stosuje się MTX.
<b>ACR 2016</b> USA	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury	<b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kwasu foliowego</b> u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stosuje się MTX w leczeniu.
<b>ACR 2013</b> USA	Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury	<b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kwasu foliowego</b> u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stosuje się MTX w leczeniu.
<b>Albrecht 2014</b> Niemcy	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury, oparta na wytycznych EULAR	Przy leczeniu RZS <b>MTX w monoterapii</b> , wskazane jest <b>podawanie kwasu foliowego</b> w dawce 5 mg/tyg.
<b>Todoerti 2013</b> Włochy	Stosowanie metotreksatu w schorzeniach reumatycznych	Konsensus ekspertów oraz przegląd systematyczny literatury	<b>Rek.3: suplementacja kwasu foliowego.</b> Zaleca się suplementację kwasu foliowego raz w tygodniu (5–10 mg/tydz.) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych/ nietolerancji w trakcie leczenia MTX (1a). W większości przypadków powinno to nastąpić w 24 godziny po podaniu MTX. Dotychczas uzyskano wystarczające dowody świadczące o tym, że suplementy kwasu foliowego nie wpływają negatywnie na efektywność kliniczną MTX (1a). [Procent zgodności ekspertów: 89,5%]

## 4. Analiza kliniczna

### 4.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r., analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (11.03.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r., tj. od listopada 2013 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Przeprowadzona strategia wyszukiwania stanowi aktualizację strategii zastosowanej w raporcie Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

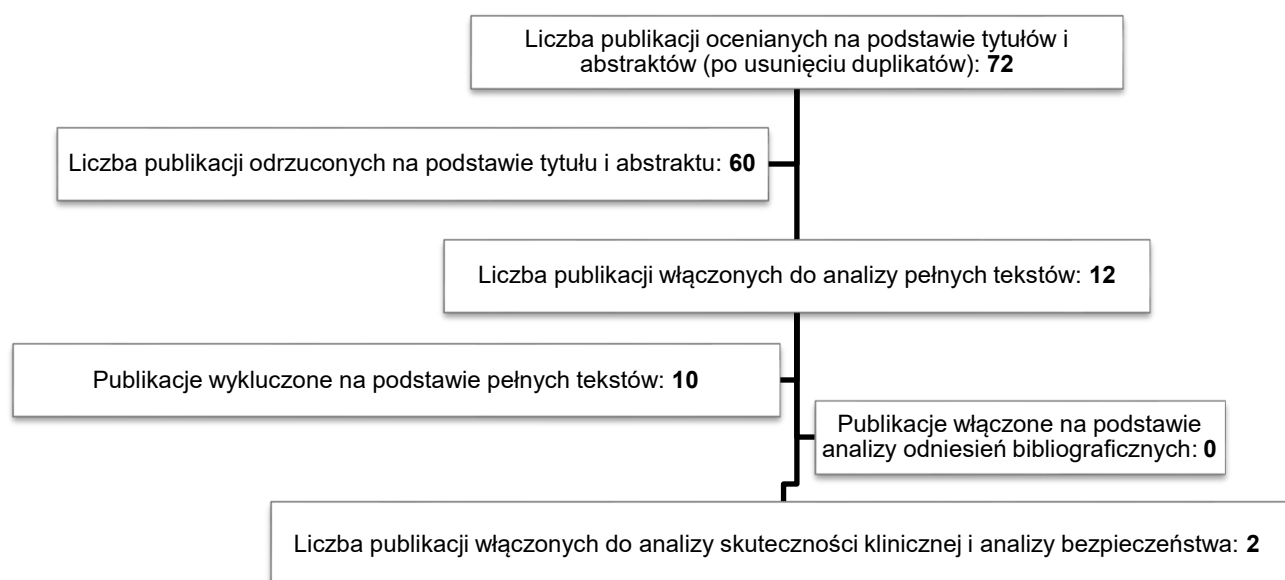
Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem	-
<u>Interwencja</u> : kwas foliowy (acidum folicum)	-
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio

Opis	Komentarz
	porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<p><u>Rodzaj badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li> <li>- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych.</li> </ul> <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.</p> <p>Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.</p>
<p><u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA.**



## 4.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Rozdział ten stanowi uzupełnienie wcześniejszego raportu Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r. w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego we wnioskowanym wskazaniu.

Metotreksat (MTX) należy do grupy leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), stosowany jest jako lek pierwszego rzutu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Metotreksat wykazuje antagonistyczne działanie na metabolizm kwasu foliowego (antymetabolit kwasu foliowego). W związku z tym, u wielu pacjentów leczonych MTX odnotowują się wystąpienie działań niepożądanych m.in. ze strony układu przewodu pokarmowego (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie śluzówki), wątroby i zaburzeń hematologiczne. Analizowane dowody naukowe służą ocenie wpływu suplementacji kwasem foliowym lub jego solami na zaburzenia związane terapią metotreksatem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Shea 2014) oraz 1 badanie RCT (Dhir 2015).

### Shea 2014

Cel przeglądu stanowi analiza potencjalnych korzyści i strat zdrowotnych wynikających ze stosowania kwasu foliowego i jego soli w zapobieganiu występowania działań niepożądanych po leczeniu metotreksatem (zanik śluzówki przewodu pokarmowego, uszkodzenia wątroby i parametry hematologiczne) oraz ocena wpływu

kwasu foliowego na skuteczność leczenia metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

Do przeglądu włączano badania randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem dorosłych chorych (>18 r.ż.) cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych metotreksatem (w dawce ≤25 mg/tyg.) wraz z suplementacją kwasem foliowym lub folinowym (dawka początkowa ≤7mg/tyg.). Obserwowanymi głównymi punktami końcowymi były: objawy żołądkowo-jelitowe, hepatotoksyczność, objawy hematologiczne (anemia, pancytopenia), przerwanie terapii metotreksatem.

Ostatecznie w przeglądzie uwzględniono sześć badań (Buckley 1990, Morgan 1990, Morgan 1994, Shiroky 1993, Van Ede 2001, Weinblatt 1993) obejmujących łącznie 624 pacjentów. Większość badań wykazywało niskie lub niejasne ryzyko błędów systematycznych dla kluczowych domen. Jakość dowodów oceniono jako „umiarkowaną” dla każdego punktu końcowego (metodologia GRADE), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych dotyczących parametrów hematologicznych, które oceniono jako „niskiej jakości”. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, łącznie z badaniami, w których podawano łącznie kwas foliowy i sól/e kwasu foliowego.

U pacjentów z RZS leczonych MTX, którzy otrzymywali egzogenny kwas foliowy lub jego sole, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego: mdłości, wymioty lub ból brzucha (RR=0,74; 95%CI: 0,59–0,92; p=0,008). Odnotowano istotną statystycznie przewagę kwasu foliowego i jego soli vs. placebo w zakresie działania hepatoprotekcyjnego, ocenianego na podstawie redukcji poziomu aminotransferazy (RR 0,23, 95%CI: 0,15–0,34; p<0,00001). Liczba pacjentów, u których przerwano leczenie z zastosowaniem metotreksatu (z jakiegokolwiek przyczyny) była istotnie statystycznie niższa w grupie kwasu foliowego (RR=0,39; 95%CI: 0,28–0,53; p<0,00001). Nie odnotowano znamiennego wpływu kwasu foliowego na skuteczność MTX w leczeniu RZS.

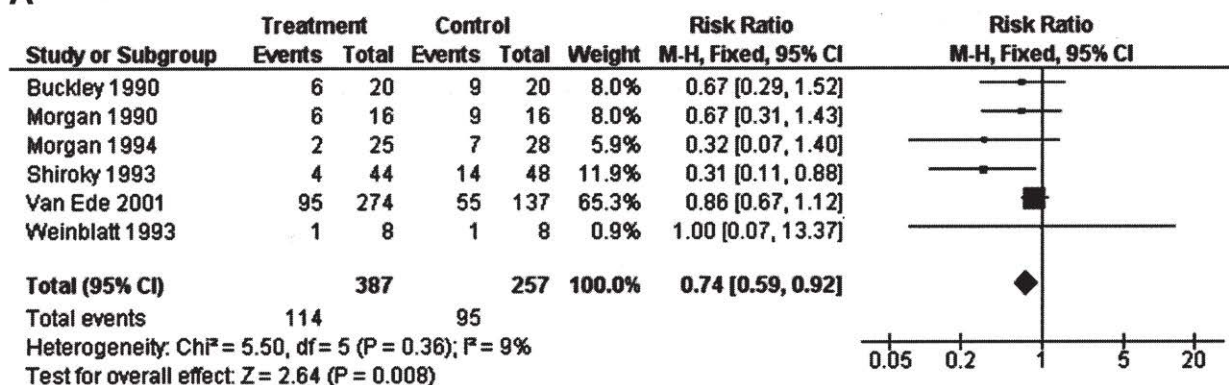
Ze względu na błędy w raportowaniu i małą liczbę wyników dotyczących zaburzeń hematologicznych nie było możliwe wyciągnięcie konkluzyjnych wniosków w zakresie wpływu kwasu foliowego na zaburzenia hematologiczne związane z zastosowaniem MTX. Szczegółowe wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku 1.

Table 4. Summary of findings: folic or folinic acid (any) compared to placebo for reducing side effects in patients receiving methotrexate (MTX) for rheumatoid arthritis.

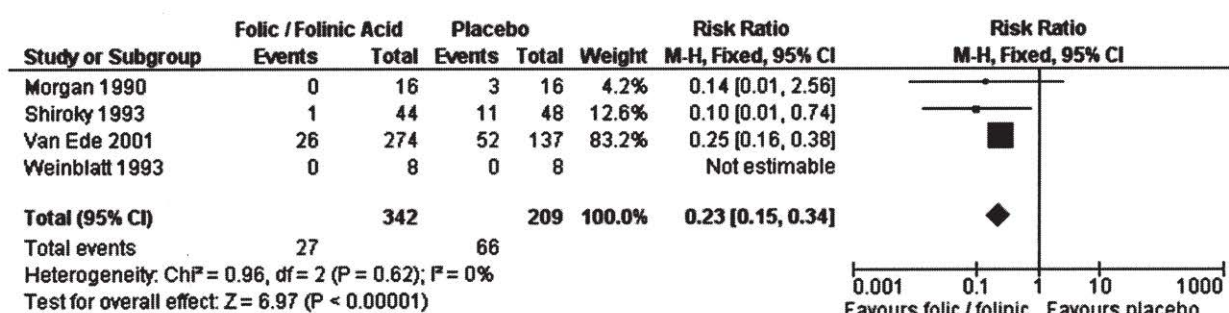
Outcomes	Illustrative Comparative Risks* (95% CI)		Relative Effect (95% CI)	No. Participants (No. studies)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
	Assumed Risk, Placebo	Corresponding Risk, Either Folic or Folinic Acid				
GI side effects (nausea, vomiting, abdominal pain) Followup: 24 to 52 weeks	346 per 1000	256 per 1000 (204 to 318)	RR 0.74 (0.59-0.92)	644 (6)	Moderate <sup>1</sup>	Absolute risk reduction -9.0% (-14.2% to -2.8%; p = 0.008). Relative risk reduction -26.0% (-1.0% to -8.1%). NNT = 11 (7 to 35).
Stomatitis/mouth sores (incidence) Followup: 24 to 52 weeks	223 per 1000	161 per 1000 (109 to 236)	RR 0.72 (0.49-1.06)	575 (4)	Moderate <sup>1</sup>	Absolute risk difference -6.2% (-11.4% to 1.3%). Relative risk difference -27.8% (-51.1% to 5.8%). Not statistically significant.
Liver toxicity (incidence of transaminase elevation) Followup: 8 to 52 weeks	208 per 1000	48 per 1000 (31 to 71)	RR 0.23 (0.15-0.34)	551 (4)	Moderate <sup>1</sup>	Absolute risk reduction -16.0% (-17.7% to -13.7%; p < 0.00001). Relative risk reduction -76.9% (-85.1% to -65.9%). NNT = 6 (6 to 7).
Hematological disorders (neutropenia, etc.) Followup: 24 to 52 weeks	< 10 per 1000	See comment	RR 1.55 (0.40-5.91)	443 (2)	Low <sup>1</sup>	This is a rare event <sup>2</sup> . The studies included in this review were underpowered to detect a meaningful difference in rates of neutropenia.
Total withdrawals Followup: 8 to 52 weeks	250 per 1000	98 per 1000 (70 to 133)	RR 0.39 (0.28-0.53)	640 (6)	Moderate <sup>1</sup>	Absolute risk reduction -15.2% (-18.0% to -11.7%) (p < 0.00001) Relative risk reduction -60.8% (-72.0% to -46.8%). NNT = 7 (6 to 9).

\* The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is below. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). <sup>1</sup> No. events is < 300. <sup>2</sup> The incidence of clinically important cytopenia in patients treated with low-dose MTX is estimated to be < 1%. RR: risk ratio; NNT: number needed to treat; SMD: standardized mean difference.

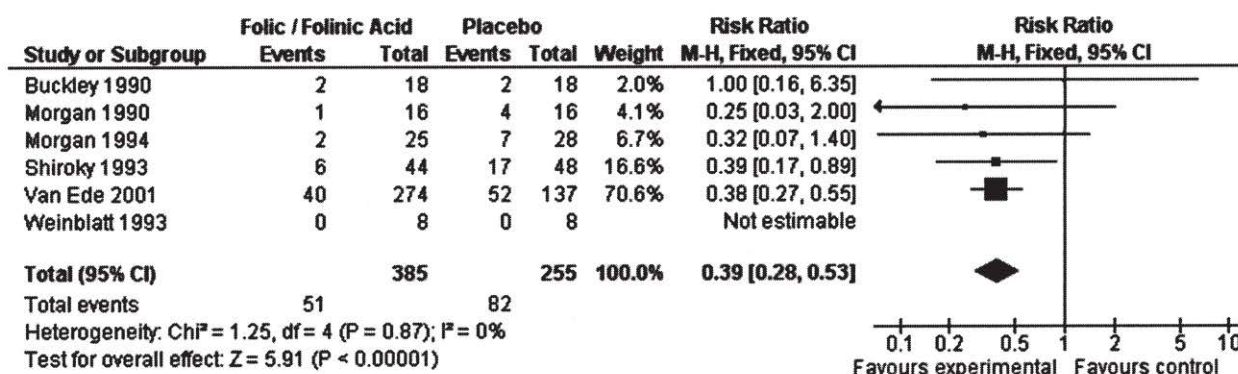
**A**



**B**



**C**



Rysunek 1 A. Mdłości/zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kwas foliowy/sole kwasu foliowego vs. placebo). B. Zaburzenia czynności wątroby (kwas foliowy/sole kwasu foliowego vs. placebo). C. Przerwanie leczenia metotreksatem (kwas foliowy/sole kwasu foliowego vs. placebo).

**Dhir 2015**

Rodzaj badania: badanie kliniczne, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną (grupy równoległe), jednośrodkowe.

Miejsce badania: Indie

Czas trwania badania: sierpień 2012 – sierpień 2013

Czas trwania interwencji: 24 tygodnie

Cel badania i hipoteza badawcza: ocena skuteczności kwasu foliowego podawanego w wyższych dawkach w lepsze właściwości redukujące toksyczność leczenia metotreksatem.

Populacja: pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczeni metotreksatem (MTX) (n=100). Wiek pacjentów: 18–75 lat.

Interwencja: kwas foliowy: 10 mg/tyg. vs. 30 mg/tyg.

Dawkowanie:

Okres przygotowawczy – wszyscy pacjenci otrzymali MTX w dawce początkowej 10 mg/tyg. Następnie co 2 tygodnie dawkę zwiększano o 2,5 mg do dawki końcowej – 25 mg/tyg.

Okres badania – kwas foliowy w dawkach: 10 mg/tyg. (n=51) vs. 30 mg/tyg. (n=49)

Kryteria włączenia:

- pacjenci z aktywną postacią RZS [wg zmodyfikowanej skali aktywności choroby: (DAS28(3))>3,2]

Kryteria wykluczenia:

- pacjenci, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali MTX lub otrzymywali MTX w ciągu 8. poprzedzających tygodni, lub którzy otrzymywali obecnie suplementację kwasu foliowego  
- pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania MTX, w tym kobiety karmiące piersią lub ciężarne, pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby lub nerek, pacjenci z podwyższonym poziomem aminotransferaz ponad górną granicę normy, pacjenci z aktywną infekcją (włączając, ale nie ograniczając do HIV lub wirusowe zapalenie wątroby B lub C, lub aktywna gruźlica).

Oceniane punkty końcowe:

- pierwszorzędowe: występowanie toksyczności MTX podczas 24 tygodni trwania interwencji (w tym zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (cytopenia lub podwyższenie poziomu aminotransferaz ponad górną granicę normy)).

- drugorzędowe: zmiany poziomu krwinek czerwonych (RBC), poziom kwasu foliowego w surowicy krwi w 24 tygodniu, zmiany w stanie funkcjonalnym pacjenta (metodyka „Indian Health Assessment Questionnaire”).

- inne: zmiany poziomu stromelyzyny-1 w surowicy krwi w 24 tyg.; zmiana poziomu TNF- $\alpha$ , interleukiny-6 i interleukiny-10 w surowicy krwi.

Wyniki:

Do 24 tygodnia leczenie przerwano u 6 pacjentów w każdej z grup, w których średnia ( $\pm$ SD) dawka MTX wynosiła odpowiednio: 22,8 $\pm$ 4,4 mg MTX tygodniowo w grupie otrzymującej 10 mg kwasu foliowego oraz 21,4 $\pm$ 4,6 mg MTX tygodniowo w grupie otrzymującej 30 mg kwasu foliowego (nie osiągnięto istotności statystycznej, p=0,1).

W zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w obu grupach w zakresie liczby pacjentów, u których odnotowywano działań niepożądanych związane z przyjmowaniem MTX.

Odnotowano 7,4% różnicę (brak istotności statystycznej) w ocenie częstości występowania wszelkich objawów niepożądanych związanych z terapią MTX na korzyść grupy otrzymującej 10 mg kwasu (38,3% pacjentów vs. 45,7% pacjentów, 95%CI: -27,4 do 12,7%, p=0,5). Nie stwierdzono znamienych różnic z zakresie częstości występowania podwyższonego poziomu aminotransferaz (>górną granicę normy, 42,6% vs. 45,7%, p=0,7) lub cytopenii (4,3% vs. 4,3%, p=0,9).

Po 24 tygodniach, stwierdzono zmniejszenie się wartości parametru DAS28(3) (zmodyfikowana skala aktywności choroby) na podobnym poziomie w obu grupach (brak istotności statystycznej, -1,1 $\pm$ 1,0 w grupie otrzymującej 10 mg kwasu foliowego vs. -1,3 $\pm$ 1,0 w grupie otrzymującej 30 mg kwasu foliowego; p=0,2), jak również podobny trend zaobserwowano w zakresie dobrej lub umiarkowanej odpowiedzi na leczenie (wg kryteriów EULAR) (odpowiednio: 56,9 vs.67,4%, p=0,3).

Wnioski z badania: Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych korzyści lub strat zdrowotnych po zastosowaniu kwasu foliowego w wyższej dawce (30 mg/tyg.) w porównaniu do dawki standardowej (10 mg/tydz.). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych związanych z terapią MTX.

Uwagi dodatkowe: badanie „Folic acid in variable doses in rheumatoid arthritis (FOLVARI)”, NCT01583959, data rejestracji: 15-03-2012 (clinicaltrials.org).

#### 4.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL ACIDUM FOLICUM RICHTER)

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

Każde zdarzenie zostało opisane według częstości występowania, następnie według grup układowo-narządowych (SOC – zgodnie z terminologią słownika MedDRA) oraz według ciężkości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zwiększającą się ciężkością.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem ACIDUM FOLICUM Richter. Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący wg słownika MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kwasem foliowym (ChPL ACIDUM FOLICUM RICHTER)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Skórne reakcje alergiczne (świąd, wysypka)
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	Gorzki smak w ustach, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Brak łaknienia, trudności w zasypianiu, senność, nadmierna pobudliwość nerwowa, depresja

## 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania w obrocie aptecznym dla produktu leczniczego ACIDUM FOLICUM Richter zawierającego substancję czynną kwas foliowy<sup>2</sup>. Produkt ACIDUM FOLICUM Richter jest obecnie finansowany w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (poz. 27)

Tabela 8. Produkt leczniczy Acidum folicum Richter (kwas foliowy) refundowany w katalogu leków dostępnych w aptecce na receptę<sup>2</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., <b>5 mg</b> , 30 szt. (1 blist.po 30 szt.), 5909990109210	2016-01-01 – dla zakresu wskazań objętych refundacją; 2014-05-01/2014-11-01 – dla wskazań pozarejestryjnych	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	2,46	2,58	3,10	1,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	schorzenia reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem	ryczałt	3,10
	Acidum folicum Richter, tabl., <b>15 mg</b> , 30 szt. (1 blist.po 30 szt.), 5909990109319	2016-01-01 – dla zakresu wskazań objętych refundacją; 2014-05-01/2014-11-01 – dla wskazań pozarejestryjnych		3,73	3,92	5,49	5,49			ryczałt	5,49

## 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 2013–2015 dla substancji czynnej kwas foliowy (Acidum Folicum Richter, tabletki, 5 mg i 15 mg) na podstawie danych uzyskanych z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. W poniższej tabeli zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na brak możliwości rozróżnienia dla jakich wskazań produkty Acidum Folicum Richter były wydawane, odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy wpływu na budżet NFZ.

Tabela 9. Zestawienie wydatków NFZ na substancję czynną kwas foliowy (ACIDUM FOLICUM Richter, tabletki, 5 mg i 15 mg) w latach 2013–2015 w obrocie aptecznym (wszystkie refundowane wskazania)

Produkt	Ilość wydanych opakowań w latach:			Suma wydatków NFZ (zł) w latach:		
	2013	2014	2015*	2013	2014	2015*
Acidum folicum Richter, tabl., <b>5 mg</b> , 30 szt. (1 blist.po 30 szt.), 5909990109210	198 152,00	212 404,00	190 494,00	9 584,70	9 319,78	13 284,75
Acidum folicum Richter, tabl., <b>15 mg</b> , 30 szt. (1 blist.po 30 szt.), 5909990109319	396 090,50	419 666,50	369 495,00	33 890,79	34 082,98	56 859,93

Produkt	Ilość wydanych opakowań w latach:			Suma wydatków NFZ (zł) w latach:		
	2013	2014	2015*	2013	2014	2015*
Suma:	594 242,50	632 070,50	559 989,00	43 475,49	43 402,76	70 144,68

\*dane za okres: styczeń – listopad

## 6. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: kwask foliowy (acidum folicum) w schorzeniach reumatycznych u pacjentów leczonych metotreksatem.

Dodatkowe informacje: Raport ten stanowi uaktualnienie raportu Agencji AOTM-OT-434-41/2013 z grudnia 2013 r. dotyczącego stosowania kwasu foliowego we wskazaniach: łuszczyca leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi i powinien być razem z nim czytany.

### Problem zdrowotny

Łuszczyca jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń – do 2% ogółu populacji (w Polsce, Europie, USA). Choroba ta charakteryzuje się zwiększoną proliferacją naskórka, klinicznie złuszczejącymi się wykwitami grudkowymi, które po ustąpieniu nie pozostawiają śladu. Łuszczyca charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem o nieregularnej częstotliwości i czasie trwania. Istnieje bardzo duże zróżnicowanie obrazu morfologicznego. Zapalenie stawów, w przebiegu łuszczycy, stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę. ŁZS występuje również często u kobiet jak i mężczyzn. Jednak postać choroby z zajęciem stawów kręgosłupa obserwowana jest trzy razy częściej u mężczyzn. Choroba najczęściej rozwija się pomiędzy 20. a 50. rokiem życia, chociaż zdarza się także postać młodzieńcza – 9-12 r.ż.

Częstość występowania reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 0,3-2%. Chorobowość jest obserwowana na poziomie 1%. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni, od dwóch do czterech razy. Choroba objawia się najczęściej ok 40 roku życia. Obserwowane są różnice etniczne zachorowalności. W Europie częstość występowania wynosi 0,5-1% i jest znacznie mniejsza na południu Europy niż na północy. Według raportu WHO reumatoidalne zapalenie stawów zaliczane jest do grupy 20 najczęściej występujących schorzeń na świecie powodujących niesprawność (ciężką lub średnią). Szacuje się, że w samej Europie występuje u ponad 6 milionów ludzi.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów nie jest chorobą rzadką, jednak dane o jej częstości występowania są zróżnicowane regionalnie: 19,8/100 000 (Francja), 86/100 000 (USA, Szwecja), 440/100 000 (Australia). W Polsce, wg dostępnych badań (nie ogólnokrajowych) częstość występowania wynosi 7/100 000. MIZS może wystąpić w każdym wieku, jednak zachorowania poniżej 6 miesiąca życia, są bardzo rzadkie. Dziewczynki dwukrotnie częściej chorują niż chłopcy.

Zgodnie ze zdefiniowanym zagadnieniem, we wszystkich wymienionych jednostkach chorobowych jednym z elementów terapii jest podanie metotreksatu. Nadrzędną funkcją kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem jest zmniejszenie lub złagodzenie działań niepożądanych związanych z podawaniem leku.

Metotreksat zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego wywołuje szereg działań niepożądanych. Grupy najczęściej występujących zaliczane są: obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, gorączka, półpasiec, zapalenie płuc, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość, jądłowstręt, zawroty głowy, ból głowy, senność, zaburzenie funkcji poznawczych, zapalenie naczyń, krwawienia do w różnych okolicach ciała, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe: ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki, wymioty, biegunka, znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skórny, wybroczyny, teleangiektazje, trądzik, bóle stawów, niewydolność nerek, krwiomocz, neuropatia; mocznica, zapalenie pęcherza moczowego, dreszcze, niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, zapalenie pochwy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.



## Oceniana technologia medyczna

Ocenię podlegała substancja kwas foliowy – witamina, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Kwas foliowy odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych. Zasoby kwasu foliowego w organizmie wynoszą ok. 5-10 mg, niekiedy więcej, a dobowe zapotrzebowanie u dorosłego – ok. 400 µg; u kobiet w ciąży, matek karmiących, w czasie choroby oraz u alkoholików może być ono nawet 2-krotnie większe.

Kwas foliowy jest stosowany w profilaktyce i leczeniu stanów wynikających z jego niedoboru, zwłaszcza w niedokrwistości megaloblastycznej, przewlekłych zaburzeniach wchłaniania jelitowego, niedożywieniu, alkoholizmie oraz w łuszczycy. Ponadto w okresie ciąży i laktacji ze względu na zwiększone zapotrzebowanie. Jest także stosowany w zatruciach antagonistami kwasu foliowego, jednak w tym przypadku zaleca się stosowanie folianu wapniowego. Profilaktycznie w przewlekłych chorobach związanych z hemolizą krwi (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, żółtaczka).

## Technologie alternatywne

W opinii eksperckiej dołączonej do opracowania AOTM-OT-434-41/2013 wskazano na niskie koszty terapii kwasem foliowym.

Po przeprowadzeniu przez analityków przeglądu literatury wnioskuje się istnienie alternatywnej terapii z wykorzystaniem folianów wapnia (leukoweryny, kwas foliowy lub pochodne), gdzie, na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, jednym ze wskazań jest redukcja działań niepożądanych podczas terapii metotreksatem.

## Skuteczność i bezpieczeństwo

Metotreksat (MTX) należy do grupy leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), stosowany jest jako lek pierwszego rzutu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Metotreksat wykazuje antagonistyczne działanie na metabolizm kwasu foliowego (antymetabolit kwasu foliowego). W związku z tym, u wielu pacjentów leczonych MTX odnotowuje się wystąpienie działań niepożądanych m.in. ze strony układu przewodu pokarmowego (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie śluzówki), wątroby i zaburzeń hematologiczne. Analizowane dowody naukowe służą ocenie wpływu suplementacji kwasem foliowym lub jego solami na zaburzenia związane terapią metotreksatem.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Shea 2014) oraz 1 badanie RCT (Dhir 2015).

Shea 2014

Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność suplementacji kwasem foliowym lub jego solami w zakresie działania protekcyjnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych metotreksatem.

U otrzymujących kwas foliowy lub jego sole, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego: mdłości, wymioty lub ból brzucha. Odnotowano znamienne przewagę kwasu foliowego i jego soli vs. placebo w zakresie działania hepatoprotekcyjnego ocenianego na podstawie redukcji poziomu aminotransferazy. Liczba pacjentów, u których przerwano terapię metotreksatem (z jakiegokolwiek przyczyny) była istotnie statystycznie niższa w grupie kwasu foliowego.

Dhir 2015

W badaniu oceniano skuteczność kwasu foliowego w dawkach: 10 mg/tyg vs. 30 mg/tyg. stosowanego w celu redukcji toksyczności metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych korzyści lub strat zdrowotnych po zastosowaniu kwasu foliowego w wyższej dawce (30 mg/tyg.) w porównaniu do dawki standardowej (10 mg/tyg.). Nie odnotowano znamienych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych związanych z terapią MTX.

## Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania kwasu foliowego w schorzeniach reumatologicznych u pacjentów leczonych metotreksatem: EULAR/ACR 2015, EULAR 2015a, EULAR 2015b, EULAR 2013, ACR/SAA/SRTN 2016, ACR 2016, ACR 2013, Albrecht 2014 i Todoerti 2013. Znaczna większość wytycznych nie podaje bezpośredniej informacji dotyczącej suplementacji kwasu foliowego u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi leczonych metotreksatem. Wytyczne leczenia

łuszczykowego zapalenia stawów (EULAR 2015) w dyskusji do rekomendacji w sprawie postępowania terapeutycznego u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych, zwłaszcza z występującym obrzękiem, zmianami strukturalnymi, wysokim OB/CRP lub innymi klinicznie istotnymi pozastawowymi manifestacjami choroby wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na skuteczność przepisywanej dawki MTX, drogę podania (podskórną lub doustną) oraz na stosowanie substytucji folianami. Wytyczne w zakresie terapii reumatoidalnego zapalenia stawów EULAR 2013 wskazują, że przy zastosowaniu MTX w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wskazane jest dobranie optymalnej dawki kwasu foliowego. Wytyczne Albrecht 2014 i Todoerti 2013 bezpośrednio rekomendują konieczność podawania kwasu foliowego pacjentom ze schorzeniami reumatologicznymi leczonymi MTX; wytyczne te określają również wielkość dawkowania (odpowiednio: 5 mg/tyg. i 5–10 mg/tyg.).

## 7. Źródła

- ACR 2013** Ringold S, Weiss PF, Beukelman T i wsp., 2013. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512
- ACR 2016** Singh JA, Saag KG, Bridges SL i wsp., 2015. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 68, No. 1, January 2016, pp. 1–26
- ACR/SAA/SRTN 2016** Ward MM, Deodhar A, Akl EA i wsp., 2016. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 68, Issue 2, February 2016, pp: 151–166
- Albrecht 2014** Albrecht K i wsp., 2014. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology International* 34:1-9.
- ChPL ACIDUM FOLICUM RICHTER** Charakterystyka Produktu Leczniczego ACIDUM FOLICUM RICHTER
- Dhir 2015** Dhir, V., A. Sandhu, J. Kaur, B. Pinto, P. Kumar, P. Kaur, N. Gupta, A. Sood, A. Sharma, and S. Sharma. 2015. Comparison of two different folic acid doses with methotrexate - A randomized controlled trial (FOLVARI Study). *Arthritis research & therapy* 17:156
- EULAR 2013** Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. 2013. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [October 25, 2013] doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- EULAR 2015a** Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al., 2015. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, Published Online First: [December 11, 2015] doi:10.1136/annrheumdis-2015-208466
- EULAR 2015b** Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al., 2015. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, Published Online First: [December 7, 2015], doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
- EULAR/ACR 2015** Dejaco C, Singh YP, Perel P i wsp., 2015. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 67, No. 10, October 2015, pp 2569–2580
- Shea 2014** Shea, B., M. V. Swinden, E. T. Ghogomu, Z. Ortiz, W. Katchamart, T. Rader, C. Bombardier, G. A. Wells, and P. Tugwell. 2014. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 41:1049-1060.
- Todoerti 2013** Todoerti, M. 2013. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 65:207-218.

## 8. Załączniki

### Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 11.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	Search (((((((((((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract])) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))) OR (((((((((((guideline*[Title/Abstract])) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]))) AND (((("folic acid"[Mesh] OR "Folic acid"[TIAB])) OR ("Pteroylglutamic Acid"[TIAB] OR "Vitamin B9"[TIAB] OR Folate[TIAB] OR Folvite[TIAB] OR Folacin[TIAB])) AND ((psoriasis[Mesh] OR psoria*[TIAB]) OR ("rheumatoid arthritis"[Mesh] OR "rheumatoid arthritis"[TIAB] OR (Juvenile Rheumatoid*[TIAB]) OR "Psoriatic Arthritis"[TIAB] OR "Psoriasis Arthropathica"[TIAB]))) AND (Humans[Mesh])) Filters: Publication date from 2013/11/01	19

EMBASE 11.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp "folic acid"/	40 745
2	("folic acid" or folate).ti,ab,hw.	52 781
3	("acide folique ccd" or "acfol" or "acido folico" or "apo-folic" or "filicine" or "folacin" or "folart" or "folate*" or "foldine" or "foliamin" or "folic acid*" or "folicet" or "folicid" or "folina" or "folinsyre" or "folitab" or "folium acid" or "folivit" or "folsan" or "folverlan" or "folvite" or "gravi-fol" or "ingafol" or "lafol" or "lexpel" or "megafol" or "pteroyl glutamate" or "pteroyl l glutamic ac" or "pteroyl monoglutamate" or "pteroylglutamate" or "pteroylglutamic acid" or "pteroylmonoglutamate" or "pteroylmonoglutamic a" or "rubiefol" or "sodium folate" or "vifolin" or "vitamin bc" or "vitamin m").ti,ab,hw.	53 051
4	or/1-3	53 051
5	exp psoriasis/	44 543
6	psoria*.ti,ab,hw.	56 871
7	exp "rheumatoid arthritis"/	129 971
8	"rheumatoid arthritis".ti,ab,hw.	140 882
9	exp "psoriatic arthritis"/	13 084
10	"psoriatic arthritis".ti,ab,hw.	14 008
11	exp "juvenile idiopathic arthritis"/	13 408
12	"juvenile idiopathic arthritis".ti,ab,hw.	6 591
13	(juvenile adj3 arthritis).ti,ab,hw.	14 523
14	or/5-13	189 604
15	exp meta analysis/	105 138
16	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	115 111
17	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	95 057
18	15 or 16 or 17	205 415
19	cancerlit.ab.	670
20	cochrane.ab.	50 886
21	embase.ab.	51 055
22	(psychlit or psyclit).ab.	962
23	(cinahl or cinhal).ab.	15 513
24	science citation index.ab.	2 499
25	bids.ab.	446
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	77 049
27	reference lists.ab.	12 152

ID	Kwerenda	Trafienia
28	bibliograph\$.ab.	15 322
29	hand-search\$.ab.	5 575
30	manual search\$.ab.	3 386
31	relevant journals.ab.	960
32	27 or 28 or 29 or 30 or 31	33 516
33	data extraction.ab.	14 791
34	selection criteria.ab.	23 294
35	33 or 34	36 688
36	review.pt.	1 963 700
37	35 and 36	17 792
38	letter.pt.	799 576
39	editorial.pt.	472 551
40	animal/	974 403
41	human/	14 055 262
42	40 not (40 and 41)	679 610
43	or/38-39,42	1 941 464
44	18 or 26 or 32 or 37	241 993
45	44 not 43	234398
46	4 and 14 and 45	86
47	limit 46 to yr="2013 -Current"	<b>22</b>

COCHRANE 11.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	2 436
#2	"folic acid":ti,ab,kw or "Pteroylglutamic Acid":ti,ab,kw or "Vitamin B9":ti,ab,kw or Folate:ti,ab,kw or Folvite:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 162
#3	Folacin:ti,ab,kw or "Vitamin m" (Word variations have been searched)	9
#4	#1 or #2 or #3	4 244
#5	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2 071
#6	MeSH descriptor: [Rheumatic Fever] explode all trees	175
#7	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	204
#8	soriasis:ti,ab,kw or psoria*:ti,ab,kw or "rheumatoid arthritis":ti,ab,kw or (juvenile next rheumatoid):ti,ab,kw or (Juvenile next Idiopathic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11 565
#9	"psoriatic arthritis":ti,ab,kw or "psoriasis Arthropathica":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	551
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	11 769
#11	#4 and #10	129
#12	#11 from 2013	39

Załącznik 2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyny wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Burmester, G., A. Kivitz, R. F. Vollenhoven, S. Florentinus, P. M. Karunaratne, H. Kupper, M. Dougados, and R. Fleischmann. 2014. Methotrexate dose has minimal effect on methotrexate-related toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated in combination with adalimumab: Results of concerto trial. <i>Rheumatology</i> 53:i90-i91.	Abstrakt.
Conway, R. 1269. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: Systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ (Online)</i> 350:h1269.	Abstrakt.
Dhir, V., A. Sandhu, J. Kaur, B. Pinto, P. Kumar, N. Gupta, A. Sood, S. Sharma, A. Sharma, and P. Kaur. 2015. Effect of two doses of folic acid on methotrexate toxicity and efficacy-a randomized controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 74:735	Abstrakt.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Dhir, V., A. Sandhu, J. Kaur, N. Gupta, P. Kaur, A. Sood, A. Sharma, and S. Sharma. 2014. Does a higher dose of folic acid reduce adverse effects of methotrexate in rheumatoid arthritis? A randomized controlled trial. <i>Indian Journal of Rheumatology</i> 9:P77.	Abstrakt.
Meier, F. M. 2013. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. <i>Immunotherapy</i> 5:955-974	Edukacyjny artykuł przeglądowy będący niesystematycznym przeglądem literatury charakteryzującym aktualną immunoterapię w schorzeniach reumatycznych.
Sames, E., C. Li, E. Roads, K. Flanagan, and A. Zarkali. 2014. The effect of subcutaneously administered methotrexate on mean corpuscular volume in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 73.	Abstrakt.
Schmajuk, G., J. Yazdany, Y. Miao, D. I. Daikh, and M. Steinman. 2013. Folic acid prescription among older adult methotrexate initiators is poor. <i>Arthritis and rheumatism</i> . 65:S725.	Abstrakt.
Rotte, M. C., P. H. Jong, S. M. Pluijm, M. B. Calasan, P. J. Barendregt, D. Zeven, P. A. Lubbe, P. B. Sonnaville, J. Lindemans, J. M. Hazes, and R. Jonge. 2013. Association of low baseline levels of erythrocyte folate with treatment nonresponse at three months in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. <i>Arthritis and rheumatism</i> . 65:2803-2813.	W badaniu oceniono surogatowe punkty końcowe.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*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 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.