Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Acidum folicum we wskazaniu: choroby reumatyczne oraz łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem

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

Raport nr: OT.434.39.2016

Data ukończenia: 8 września 2016 r.

Wykaz skrótów

ACPA	przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom
ACR	America College of Rheumatology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services
AHS	Alberta Health Services
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BSA	Body Surface Area
BSR	British Society of Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (C Reactive Protein)
CTR	Clinical Trial Register
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemein-same Bundes-aus-schuss
GSR	German Society of Rheumatology
HAS	Haute Autorité de Santé
HAS	Haute Autorite De Sante
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IPC	International Psoriasis Council
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LMPCh	Lek modyfikujący przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCR	Mexican College of Rheumatology
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
MTX	metotreksat
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
OB	odczyn Biernackiego
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. *(Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271*, z późn. zm.)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RF	czynnik reumatoidalny
RR	ryzyko względne (relative risk)
RTG	Badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SARAA	South African Rheumatism and Arthritis Association
SDNTT	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies
SERPE	Spanish Society of Paediatric Rheumatology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SSDV	Swiss Society of Dermatology and Venerology
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
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.)
VAS	Visual Analogue Scale
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
ZiN	Zorginstituut Nederland
ZŁ	polski złoty

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu 5

2. Problem decyzyjny 6

2.1. Problem zdrowotny 7

2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne 15

2.2.1. Interwencja oceniana 15

2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą 15

2.2.2. Alternatywne technologie medyczne 16

2.3. Liczebność populacji 16

3. Opinie ekspertów 17

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej 17

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne 17

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych 20

5. Wskazanie dowodów naukowych 21

5.1. Analiza kliniczna 21

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej 21

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej 21

5.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych 23

5.1.4. Dodatkowe informacje 24

6. Finansowanie ze środków publicznych 26

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce 26

6.2. Wydatki płatnika publicznego 26

7. Podsumowanie 28

8. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych 31

9. Piśmiennictwo 34

10. Załączniki 37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)	2016-04-05
i znak pisma zlecającego	PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Leki dostępne w aptece na receptę stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.):

- Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), tabl., 5 mg, 30 szt. (1 blist. po 30 szt.), kod EAN: 5909990109210;
- Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), tabl., 15 mg, 30 szt. (1 blist. po 30 szt.), kod EAN: 5909990109319.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: u pacjentów z chorobami reumatycznymi i/lub łuszczycą leczonych metotreksatem

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31 n ust 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- [X] *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, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), 5 mg	30 tabl.	5909990109210
Acidum Folicum Richter (kwas foliowy), 15 mg	30 tabl.	5909990109319

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
Ul. Ks. J. Poniatowskiego 5,
05-825 Grodzisk Mazowiecki, Polska

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2016 r., znak PLA.4600.207.2016.1.ISU, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestracyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką, zlecenia 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 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestracyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. substancja czynna w tym samym wskazaniu była już przedmiotem oceny w Agencji (opracowanie nr AOTM-OT-434-41/2013) w grudniu 2013 r., w niniejszym opracowaniu wykorzystano informacje zawarte w poprzednim opracowaniu, pod warunkiem ich aktualności, którą zweryfikowano poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 1. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych	W raporcie AOTM-OT-434-41/2013 produkty lecznicze Acidum Folicum Richter oceniano we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. **łuszczycy leczonej metotreksatem oraz u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi**. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wskazania

charakterystyk produktów leczniczych	pozarejestracyjne dla tych produktów nie są ograniczone co do zgodności z zaleceniami EULAR i polskimi i brzmią następująco **choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem**. W wyniku weryf kacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-41/2013. Należy mieć na uwadze, że w raporcie nr AOTM-OT-434-41/2013 jednym z ocenianych leków był Folacid, który nie podlega ocenie w niniejszym raporcie, stąd nie oceniono zmian w ChPL tego leku.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyn ku przeprowadzonego wyszukiwania **odnaleziono 12 nowych wytycznych klinicznych** (tj. opublikowane w latach 2013-2016, nie uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-41/2013) odnoszące się do leczenia łuszczycy/chorób reumatycznych z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4 niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyn ku przeprowadzonego wyszukiwania **odnaleziono nowe dowody naukowe** (3 przeglądy systematyczne) odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym zarówno dotyczące łuszczycy, jak i chorób reumatycznych, które opisano w rozdz. 5.1.2. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdz. 5.1.1 niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych przedstawiono w rozdz. 8.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

2.1. Problem zdrowotny

L40 – Łuszczyca

Definicja

Łuszczyca (psoriasis) jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną skóry o podłożu genetycznym. Zaczyna się zwykle u młodych dorosłych. Głównym czynnikiem patogenetycznym są zaburzenia autoimmunologiczne, w których pośredniczą komórki T skierowane przeciwko niejasno określonym antygenom. Jakkolwiek klasyczne zmiany łuszczycowe są rumieniowymi grudkami ze srebrną łuską, kliniczne spektrum choroby jest szerokie.

Źródło: [Gliński 2010]

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD z 2000 roku):

- łuszczyca zwykła (plackowata) – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczycy kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-złuszczające o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
  - mało i średnio nasilona,
  - rozległa,
  - erytrodermiczna;
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
  - ograniczona dłoni i stóp,
  - ograniczona rozsiana,
  - uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci:
  - paznokcie naparstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,

- objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
- onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za podpostać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie podpostaci erytrodermicznej i kroplistej w osobnej postaci.

Źródło: [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Do oceny ciężkości łuszczycy plackowatej wskazane jest stosowanie przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index), BSA (ang. Body Surface Area) i DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi > 10 pkt i/lub BSA > 10% (obiektywne nasilenie choroby). Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erytrodermiczną (erytrodermię łuszczycową).

Źródło: [PTD 2014]

Epidemiologia

Łuszczyca dotyczy ok 2% procent populacji w USA i Europie Zachodniej. Częstość jej występowania zależy od położenia geograficznego i przynależności rasowej; najwyższa częstość odnotowana jest na wyspach owczych (2,8%), podczas gdy choroba jest znacznie mniej częsta w Azji i Afryce. Zmienność zależy zarówno od czynników genetycznych, jak i przyczyn zewnątrzpochodnych, takich jak dieta, choroby infekcyjne, ekspozycja na światło słoneczne i inne czynniki środowiskowe. Atopowe zapalenie skóry jest mniej powszechne u pacjentów z łuszczycą. Ostatnio przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą zależnie od trwania choroby, są również predysponowani do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. To samo współistnienie obserwowane jest u pacjentów z długotrwałymi odmianami przewlekłego zapalenia stawów (reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). Inne powszechnie występujące choroby ogólne to: otyłość, nadciśnienie i dyslipidemia. Pacjenci z łuszczycą prawdopodobnie również istotnie częściej mają chorobę Crohna, niż notuje się to w grupie kontrolnej.

Źródło: [Gliński 2010]

W uprzemysłowionych krajach Zachodu łuszczyca występuje u 1,5-2% ludności, ok 80% z nich cierpi na postać plackowatą, a ponad 90% ma charakter przewlekły.

Źródło: [Nast 2012]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny poszczególnych ognisk w łuszczycy jest monotonny. W przeciwieństwie, stopień zajęcia i umiejscowienie różnią się bardzo u poszczególnych pacjentów, stwarzając trudności rozpoznawcze. Pierwsze zmiany chorobowe w łuszczycy są rumieniowe i złuszczające. Początkowo pojawiają się małe, czerwone, dobrze odgraniczone plamki, wkrótce pokrywające się srebrną łuską. W okolicach bardziej unaczynionych mogą być otoczone przez biały obszar spowodowany skurczem naczyń, zwany pierścieniem Woronoffa.

Źródło: [Gliński 2010]

Przebieg i rokowanie

Łuszczyca ma bardzo zróżnicowany przebieg zależny od wielu czynników, takich jak wiek, umiejscowienie i leczenie. Czasem poszczególne ogniska chorobowe trwają latami, w innych przypadkach świeże ogniska zajmują miejsce starszych ustępujących, w rzadkich sytuacjach pacjent pozostaje w pełnej remisji przez długi czas. Wczesny początek choroby sugeruje prawdopodobieństwo zarówno częstych nawrotów, jak i ciężkiego przebiegu. W zależności od aktywności choroby można wyróżnić kilka odmian łuszczycy:

- Wysiewna lub kropelkowata łuszczyca. Pacjenci są zwykle młodzi, choroba rozwija się gwałtownie. Grudki są rozsiane, swędzą, często występuje zjawisko Koebnera. Typowo objawia się jako łuszczyca kroplowa w następstwie infekcji paciorkowcowej. Choroba u tych pacjentów z czasem ustępuje całkowicie, ale może także czasem rozwinąć się w łuszczycę plackowatą. Pacjenci powinni być leczeni względnie łagodnymi środkami, ponieważ ostre leczenie może nasilić chorobę.

- Przewlekła stabilna łuszczyca. W tej postaci typowe złuszczające się srebrne blaszki widoczne są na kolanach, łokciach, fałdzie między pośladkowym, tułowiu i skórze owłosionej głowy. Świąd zgłasza około 70% pacjentów.
- Niestabilna wysiękowa łuszczyca. U chorych występuje skłonność do większego zapalenia, mniejszej ilości łusek i większego świądu. Mimo, że początkowo pojawiają się typowe małe wykwity grudkowe, pokrywają się one gwałtownie dużymi łuskami, często ze strupami.

Źródło: [Gliński 2010]

Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczyca to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami

Źródło: [Komorowska 2014, Gliński 2010].

Ciężka łuszczyca i łuszczyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, p<0,001), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, p<0,001)

Źródło: [SIGN 2010].

M05, M06 - Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Definicja

Przewlekła układowa choroba tkanki łącznej o podłożu immunologicznym i nieznanej etiologii, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i objawami układowymi, prowadząca do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Panuje pogląd, że zapoczątkowanie i podtrzymywanie choroby jest związane z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (komórki pamięci) na nieznany antygen lub antygeny (egzogenne lub własne) u osoby genetycznie predysponowanej. Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom [ACPA]) odróżnia się serologicznie dodatnią albo ujemną postać choroby.

Źródło: [Medycyna Praktyczna - www.mp.pl/interna; dostęp: 06.09.2016 r.]

Klasyfikacja

Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR z 2010 r.

Oceniana populacja (u kogo należy przeprowadzić ocenę w kierunku RZS?): pacjenci, u których: 1) występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu (obrzęk) 2) zapalenia błony maziowej nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą[a]. Poniższe kryteria są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Ponadto, jako chorych na RZS[b] należy klasyfikować pacjentów z nadżerkami typowymi dla RZS lub z długotrwałą chorobą (także nieaktywną [leczoną albo nieleczoną]), którzy wcześniej spełniali poniższe kryteria (o czym świadczą dane z historii choroby).	
Kryteria klasyf kacyjne RZS (dodać liczbę punktów z każdej kategorii [A–D]; wynik ≥6 pkt = pewne rozpoznanie RZS)[c]	
A. zajęcie stawów[d]	
1 duży staw[e]	0 pkt
2–10 dużych stawów	1 pkt
1–3 małych stawów[f] (z zajęciem dużych stawów a bo bez)	2 pkt
4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów a bo bez)	3 pkt
>10 stawów[g] (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt
B. serologia (konieczny jest wynik ≥1 testu)[h]	
RF i ACPA ujemne	0 pkt

RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt
C. wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik ≥1 testu)	
stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt
stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt
D. czas trwania objawów[i]	
<6 tygodni	0 pkt
≥6 tygodni	1 pkt

[a] Rozpoznanie różnicowe może obejmować takie choroby jak toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna

[b] nadżerki (zdefiniowane jako przerwanie ciągłości warstwy korowej kości) uwidocznione na RTG rąk i stóp w ≥3 oddzielnych stawach spośród stawów międzypaliczkowych bliższych, śródręczno-paliczkowych, stawów nadgarstka (liczone jako 1 staw) oraz śródstopno-paliczkowych

[c] Pacjentów z wynikiem <6 pkt nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie (niekoniecznie jednocześnie), podczas kolejnej oceny.

[d] Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania; można je potwierdzić, wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego I i stawu śródstopno-paliczkowego I (są one typowo zajęte w chorobie zwyrodnieniowej stawów).

[e] stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy

[f] stawy: śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II–V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka

[g] Oprócz ≥1 małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy, mostkowo-obojczykowy itd.

[h] Wynik „ujemny” oznacza wartości (wyrażone w jednostkach międzynarodowych [IU]) nieprzekraczające górnej granicy normy (ggn) dla danego testu w danym laboratorium; „niskie miano” = wartości przekraczające ggn ≤3-krotnie; „wysokie miano” = wartości przekraczające ggn >3-krotnie.

[i] podany przez pacjenta czas trwania podmiotowych lub przedmiotowych objawów zapalenia błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zajętych klinicznie w chwili oceny pacjenta (niezależnie od tego, czy jest leczony).

ACPA – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne, OB – odczyn Biernackiego, RF – czynnik reumatoidalny

Źródło: [Medycyna Praktyczna http://www.mp.pl/interna/table/B16.16.1-4; dostęp: 06.09.2016 r.]

Epidemiologia

Częstość występowania RZS 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. Zazwyczaj wcześniej objawia się u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania wrasta wraz z wiekiem. 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, powodując utratę ok. 1060 lat wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu.

Źródło: [WHO 2004]

Obraz kliniczny

Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności w 4. i 5. dekadzie życia. U ~70% chorych występują okresy zaostrzeń i względnych remisji, z postępującą destrukcją stawów; u ~15% przebieg łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją; u ~10% remisje długotrwałe, nawet kilkuletnie; bardzo rzadko przebieg choroby epizodyczny (tzw. palindromiczny) lub samoograniczający się. Remisje samoistne częściej u mężczyzn i chorych w wieku starszym. Zwykle choroba rozwija się podstępnie, w ciągu kilku tygodni; u 10–15% chorych objawy występują nagle w ciągu kilku dni (w tych przypadkach zajęcie stawów może nie być symetryczne). U >70% chorych z aktywnym seropozytywnym RZS (w surowicy RF w klasie IgM i/lub ACPA), zajmującym wiele stawów, w ciągu 2 lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia. W okresie ciąży objawy zmniejszają się u 3/4

chorych już w I trymestrze, ale po porodzie się nasilają. Samo RZS nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań u matki i płodu.

1. Objawy charakterystyczne: symetryczny ból i obrzęk stawów rąk i stóp, rzadziej także dużych stawów (np. kolanowych lub barkowych); sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle >1 h.

2. Objawy ogólne: stan podgorączkowy, ból mięśni, zmęczenie, brak łaknienia, utrata masy ciała.

3. Zmiany w układzie ruchu: zapalenie stawów zwykle symetryczne; stawy nadgarstkowe, stawy rąk i stóp zajęte we wczesnym okresie choroby. Najczęściej zajęte są stawy międzypaliczkowe bliższe, śródręczno-paliczkowe i śródstopno-paliczkowe. Następnie może dojść do zajęcia stawów kolanowych, barkowych, łokciowych i biodrowych. Stawy kończyny górnej (zwłaszcza nadgarstkowe) są znacznie częściej zajęte niż stawy kończyny dolnej. Możliwy jest nietypowy początek – zapalenie jednego stawu lub w postaci gośćca palindromicznego. We wczesnym okresie choroby stwierdza się: niewielki wzrost ocieplenia (bez zaczerwienienia skóry!), bolesność stawu podczas ucisku, obrzęk stawu i tkanek okołostawowych, wysięk w stawie. Mogą towarzyszyć: zapalenie pochewek ścięgnistych i kaletek maziowych, zmiany w ścięgnach i więzadłach.

1) stawy rąk – we wczesnym okresie wrzecionowaty obrzęk stawów międzypaliczkowych bliższych i śródręczno-paliczkowych, zanik mięśni międzykostnych i glistowatych oraz rumień dłoniowy okolicy kłębu kciuka i kłębika u nasady piątego palca; później deformacje, najczęściej odchylenie łokciowe palców, w zaawansowanej chorobie podwichnięcie dłoniowe paliczków, palce w kształcie szyi łabędziej, palce butonierkowate (wskutek zmian w więzadłach, ścięgnach i przykurczu mięśni) → znaczne ograniczenie ruchomości palców. Wskutek zmian kostnych, zwężenia szpary stawowej i destrukcji aparatu ścięgnisto-więzadłowego nadgarstka może dochodzić do jego usztywnienia. Rozrastająca się błona maziowa może uciskać więzadło poprzeczne nadgarstka i nerw pośrodkowy, co jest przyczyną zespołu cieśni nadgarstka.
2) staw łokciowy – ból i ograniczenie wyprostu, może dojść do trwałego przykurczu zgięciowego
3) staw barkowy – zapalenie błony maziowej stawów ramiennego i barkowo-obojczykowego, więzadła kruczo-ramiennego, kaletek, stożka rotatorów (→podwichnięcie stawu), okolicznych mięśni i ścięgien
4) stawy śródstopno-paliczkowe – zajęte bardzo często już na początku choroby, deformacje palców podobne jak w rękach
5) staw skokowy – bywa zajęty w ciężkiej, postępującej postaci RZS, może dochodzić do niestabilności i ustawienia stopy w odwróceniu
6) staw biodrowy – ból w okolicy pachwinowej, narastające trudności w chodzeniu
7) staw kolanowy – rzadko zajęty na początku choroby; wysięk w stawie powoduje objaw balotowania rzepki lub uwypuklenie po stronie zewnętrznej stawu nasilające się przy ucisku okolicy nadrzepkowej. Może powstać torbiel Bakera (wyczuwalna jako uwypuklenie w okolicy podkolanowej); jeśli wzrośnie ciśnienie gromadzącego się wysięku → pęknięcie torebki, przenikanie płynu do tkanek podudzia, znaczny obrzęk podudzia, nasilenie bólu i przykurcz w stawie kolanowym (wymaga różnicowania z zakrzepicą żył głębokich goleni).
8) stawy kręgosłupa – zmiany w odcinku szyjnym są typowe i występują u większości chorych; prowadzą do podwichnięć, mikrozłamań, destrukcji chrząstki krążka międzykręgowego i jego wypadnięcia. Groźne jest podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym, objawiające się bólem promieniującym do potylicy, parestezjami obręczy barkowej i kończyn górnych, spastycznym niedowładem kończyn w przypadku ucisku na rdzeń kręgowy.
9) inne stawy – skroniowo-żuchwowe (ból okolicy skroniowo-żuchwowej oraz trudności w otwieraniu ust i jedzeniu), pierścienno-nalewkowe (chrypka) i rzadziej mostkowo-obojczykowe.

4. Zmiany pozastawowe: często wielonarządowe, głównie w serologicznie dodatniej postaci RZS o ciężkim i długotrwałym przebiegu:

1) guzki reumatoidalne – podskórne, niebolesne, na powierzchni wyprostnej, głównie przedramion, także w miejscach narażonych na ucisk (np. pośladki), w ścięgnach, nad stawami; powstają też w narządach wewnętrznych
2) zmiany w układzie krążenia – zapalenie osierdzia (w późnym okresie choroby; wysięk często niemy klinicznie), zmiany w mięśniu sercowym i na zastawkach (guzki reumatoidalne, kardiomiopatia), nadciśnienie płucne, miażdżyca i incydenty zakrzepowo-zatorowe (zdarzenia sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na RZS)

3) zmiany w układzie oddechowym – zapalenie opłucnej (wysięk często niemy klinicznie), guzki reumatoidalne w płucach (mogą ulegać zwłóknieniu, zwapnieniu lub zakażeniu), zarostowe zapalenie oskrzelików i włóknienie płuc
4) zmiany w narządzie wzroku – suche złuszczające zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena, zapalenie twardówki i nadtwardówki
5) zmiany w nerkach (związane głównie z działaniem niepożądanym stosowanych leków) – śródmiąższowe zapalenie nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, skrobiawica wtórna (powikłanie długotrwałego aktywnego stanu zapalnego)
6) inne – zapalenie naczyń małych i średnich (może prowadzić do martwicy dystalnych odcinków palców, skóry, narządów wewnętrznych), zmiany w układzie nerwowym: zespół cieśni nadgarstka, polineuropatia (głównie w przebiegu zapalenia naczyń), mononeuritis multiplex związane z zapaleniem naczyń, ucisk korzeni nerwów rdzeniowych w wyniku destrukcji stawów szyjnego odcinka kręgosłupa, powiększenie węzłów chłonnych w okolicy podżuchwowej, szyjnej, pachowej i łokciowej; powiększenie śledziony (z leukopenią [neutropenią] występuje w zespole Felty'ego).

Źródło: [Medycyna Praktyczna dla Lekarzy - www.mp.pl/interna]

Przebieg i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych (widocznych w badaniach obrazowych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ~70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ~15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowana aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ~10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg choroby jest epizodyczny7 (tzw. palindromiczny) lub samoograniczający się, Remisje samoistne obserwuje się częściej u mężczyzn oraz u chorych w wieku starszym. U>70% chorych z aktywnym seropozytywnym RZS (w surowicy RF w klasie IgM i/lub ACPA) zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia. Zaostrzenia choroby łączą się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej, narastającą niepełnosprawnością, obniżeniem jakości życia oraz wzrostem laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby(OB. I CRP).

U >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. W ciągu 5 lat ~25% leczonych chorych osiąga remisję pozwalającą na zaprzestanie stosowania LMPCh. W ~50% tych przypadków dochodzi jednak do nawrotu choroby i konieczności ponownego leczenia. Szacuje się, że co czwarty chory wymaga wszczepienia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traci ~50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ~7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów.

M07, M09 – Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą zapalną stawów u chorych na łuszczycę, zaliczaną do grupy spondyloartropatii.

Źródło: [Szczeklik 2013]

Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy w populacji ocenia się na ok. 2%, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę. ŁZS występuje równie 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.

Źródło: [Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Postacie choroby często się nakładają, zaliczane są do nich następujące zmiany:

- Zapalenie stawów obwodowych – występuje ból, obrzęk, ocieplenie, wyraźna sztywność poranna, objawy mogą przypominać RZS.

- Zmiany skórne i paznokci – wykwity łuszczycowe mogą zajmować różne obszary ciała, mają zróżnicowane nasilenie oraz przebieg, w zależności o typu przebiegu łuszczycy, od łagodnej, poprzez grudkową, uogólnioną i krostkową. Zmiany skórne wyprzedzają zmiany stawowe.
- Postać osiowa (niesymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych). Charakteryzuje się zapalnym bólem pleców, ograniczeniem ruchomości kręgosłupa w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej.
- Zapalenie palców – proces zapalny obejmuje wszystkie stawy palca i pochewki ścięgien palca – palec kiełbaskowaty.
- Zapalenie przyczepów ścięgnistych, może obejmować także ścięgno Achillesa.
- Może występować także zapalenie błony naczyniowej oka, depresja, zaburzenia nastroju, zwężenie i niedomykalność przebytego zapalenia aorty (rzadko).

Źródło: [Szczeklik 2013]

Przebieg i rokowanie

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa. Do czynników związanych z niekorzystnym rokowaniem co do progresji zmian w stawach obwodowych i ich uszkodzenia należą: (1) większa liczba stawów dotkniętych aktywnym stanem zapalnym (choroba z zajęciem wielu stawów w przeciwieństwie do postaci jednostawowej); (2) przyśpieszonych OB. Lub zwiększone stężenie CRP w surowicy; (3) niepowodzenie dotychczasowych prób leczenia; (4) obecność uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach; (5) utrata sprawności i obniżona jakość życia (oceniane za pomocą odpowiednich instrumentów).

W przypadkach o ciężkim przebiegu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów.

M08 – Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca forma przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznanej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym.

Źródło: [Rutkowska-Sak 2012]

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Według klasyfikacji ILAR wyróżniane są następujące postaci MIZS:

1) Postać układowa: ma najcięższy przebieg kliniczny oraz następstwa (10% wszystkich postaci MIZS). Występuje jednakowo często zarówno u chłopców jak i dziewczynek. Typowe objawy: nawracająca gorączka, wysypka skórna w postaci plamistych barwy łososiowej, często zlokalizowanych na tułowiu; zapalenie stawów – początkowo dyskretne.
2) Postać skąpostawowa: najczęstsza postać MIZS, stanowi ok. 50% wszystkich przypadków. Nie obserwuje się objawów uogólnionych, wskaźniki zapalenia są zwykle prawidłowe. Zmiany początkowo obejmują 1-4 stawy, w późniejszych stadiach, u ok. 50% pacjentów, obszar zapalenia może się rozszerzyć do większej liczby stawów (postać rozszerzająca się). Jednym z powikłań jest zapalenie błony naczyniowej oka (30% pacjentów z postacią skąpostawową).
3) Postać wielowarstwowa RF(-): stanowi 15% wszystkich przypadków. Zajmuje co najmniej 5 stawów. Brak czynnika reumatoidalnego (RF) klasy IgM. Częściej występuje u dziewcząt niż u chłopców.
4) Postać wielowarstwowa RF(+): Stanowi 5% wszystkich zachorowań. Występuje częściej u dorastających dziewcząt niż u chłopców. Objawy często przypominają przebieg RZS. Obraz kliniczny charakteryzuje symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych. Rzadko obserwuje się guzki reumatoidalne – zazwyczaj na wyprostowanych powierzchniach kości. Choroba objawia się agresywnie w wczesnym dzieciństwie. Zapalenie stawów ma charakter nadżerkowy i obecne są charakterystyczne deformacje.
5) Łuszczycowe zapalenie stawów – w przypadku dzieci, może wyprzedzać łuszczycę. Często niesymetrycznie zajęte są duże stawy obwodowe. Zapalenie może także objąć drobne stawy w charakterystycznym rozmieszczeniu dla ŁZS. Zapaleniu stawów mogą także towarzyszyć

charakterystyczne wgłębienia płytki paznokciowej. U chłopców choroba może mieć początkowo łagodny przebieg, później przekształcając się w formę bardzo gwałtowną z destrukcją stawów.

6) Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (enthesitis): Jest to postać zapalenia, która znacznie częściej występuje wśród chłopców. Stanowi 10-15% wszystkich zachorowań. Zapalenie stawów dotyczy najczęściej kończyn dolnych – typową lokalizacją jest przyczep ścięgna Achillesa do guza kości piętowej. Zapalenie naczyniówki, które najczęściej jest objawowe, w tym podtypie klinicznym często powoduje ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej. Po okresie dojrzewania nierzadko dochodzi do rozwoju zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).
7) Niezróżnicowane zapalenie stawów: do tego kryterium zaliczane są inne schorzenia niesklasyfikowane wg wcześniejszych objawów klinicznych.

Źródło: [Puszczewicz 2011]

Epidemiologia

MIZS 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 poniże 6 miesiąca życia, są bardzo rzadkie. Dziewczynki dwukrotnie częściej chorują niż chłopcy.

Źródło: [Puszczewicz 2011]

Występuje z częstością 2,6–10 zachorowań na 100 000 dzieci. W polskich badaniach (w województwie łódzkim i kieleckim) wskaźnik zachorowalności wynosił 5–6,5 na 100 000 dzieci. Obserwuje się przewagę zachorowań wśród dziewcząt (1,5–2 : 1).

Źródło: [Rutkowska-Sak 2012]

Przebieg i rokowanie

Zapalenia stawów w MIZS charakteryzują obrzęki, wysięki, bolesność oraz ograniczenie ruchomości. Proces chorobowy prowadzi do zniekształceń stawów, zaników mięśni i niepełnosprawności. Najczęściej zajmuje duże stawy obwodowe, głównie kolanowe, ale wczesnym objawem może być zajęcie kręgosłupa szyjnego. Za złośliwą lokalizację zmian zapalnych uważa się zajęcie stawów biodrowych i skroniowo-żuchwowych, a także stawu nadgarstkowego i stawu skokowego. Im wcześniejszy jest wiek zachorowania, tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby, zaburzeń wzrastania i występowania zmian rozwojowych (np. niedorozwój żuchwy – „ptasi profil"). Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji. Na początku choroby bardzo przydatne w diagnostyce zmian w stawach jest badanie ultrasonograficzne (USG) bądź rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging – MRI) obrazujące zmiany głównie w obrębie błony maziowej i w tkankach miękkich. Badanie rentgenowskie (RTG) jest przydatne w późniejszym okresie trwania choroby, kiedy uwidacznia się osteoporoza, zwężenie szpar stawowych, geody, nadżerki lub zrosty kostne. Postęp tych zmian jest zwykle powolny. U ok. 20% dzieci chorych na MIZS, niekiedy już na początku choroby, stwierdza się zmiany w narządzie wzroku w postaci przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, często o tzw. niemym klinicznie przebiegu. Stąd konieczność regularnej okulistycznej konsultacji u tych dzieci. W badaniu serologicznym u ok. 25% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych, zazwyczaj o homogennym typie świecenia. W zależności od podtypu klinicznego MIZS RF klasy IgM jest obecny u 4–35%, a przeciwciała ACPA u 3–35% ogółu chorych.

Źródło: [Rutkowska-Sak 2012]

2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 3. Charakterystyka ocenianej produktu leczniczego Acidum Folicum Richter

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Acidum Folicum Richter, 5 mg, tabletki Acidum Folicum Richter, 15 mg, tabletki
Substancja czynna	Kwas foliowy
Droga podania	Doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terenie Polski w ramach procedury narodowej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01092, 01093
Kod ATC	Kod ATC: B03 BB01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości
Mechanizm działania	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. Kwas foliowy jest w organizmie przekształcany do kwasu folinowego (FH4). Kwas folinowy, właściwa substancja aktywna, ma zastosowanie kliniczne w przypadkach zahamowania aktywności reduktazy dihydrofolianowej podczas leczenia antymetabolitami kwasu foliowego (metotreksat). Kwas foliowy, kobalamina (witamina B12) i fosforan pirydoksalu (witamina B6) uczestniczą w metabolizmie homocysteiny. Kwas foliowy odgrywa rolę donora grupy metylowej dla homocysteiny podczas jej przekształcenia w metioninę i w efekcie obniża stężenie homocysteiny we krwi.
Zarejestrowane wskazania	Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych: - przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica); - niedokrwistość megaloblastyczna; - przewlekłe niedożywienie, alkoholizm; - u chorych leczonych dializą oraz u chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprym); - u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL Acidum Folicum Richter; niektóre choroby nowotworowe

Źródło: [ChPL Acidum Folicum Richter]

2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Kwas foliowy we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL był już przedmiotem oceny Agencji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wcześniejsze Agencji dotyczące Acidum Folicum Richter (kwas foliowy we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL)

Nr i data wydania	Treść oceny
Opinia Rady Przejrzystości nr 263/2014 z dnia 15 września 2014 r	**Stanowisko:** Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną (acidum folicum) wyrażoną w opinii nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem. **Uzasadnienie:** Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.	**Stanowisko:** Rada przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u chorych przyjmujących MTX w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, jak również w schorzeniu: łuszczyca leczona metotreksatem. **Uzasadnienie:** 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. Ponadto, odnaleziono łącznie wiele rekomendacji towarzystw naukowych (krajowych, europejskich i światowych) zalecających suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeni łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Cena tej witaminy (B12 – biotyna) jest niska i produkowana jest na dużą skale od lat w naszym kraju.
Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 2012	**Stanowisko:** Rada uważa za zasadne finansowanie kwasu foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych. **Uzasadnienie:** 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..

2.2.2. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 5. Technologie alternatywne wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	„Brak”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez ocenianą technologię lekową, w przypadku objęcia jej refundacją	„Brak”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	„Kwas foliowy”
Najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	„Kwas foliowy
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznanych/stosowanych w Polsce, w ocenianym wskazaniu	„Zaleca się, aby osoby zażywające MTX stosowały kwas foliowy (5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyto MTX; jeśli dawka MTX była większa niż 15 mg/tydzień można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10-15 mg kwasu foliowego/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ewentualne działanie uszkadzające szpik”

Wytyczne praktyki klinicznej obok kwasu foliowego wymieniają również kwas folinowy – metabolicznie aktywną formę kwasu foliowego (szczegółowe rekomendacje przedstawiono w rozdz. 4.1.)

2.3. Liczebność populacji

Tabela 6. Liczebność populacji wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Liczebność populacji	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Liczba osób w Polsce z rozpatrywanym wskazaniem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„Około 2 tys. (oszacowanie własne)”
Liczba osób, u których interwencja jest obecnie stosowania w rozpatrywanym wskazaniu	„Około 2 tys. (oszacowanie własne)”

3. Opinie ekspertów

Tabela 7. Opinia ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Metotreksat (MTX) jest antymetabolitem kwasu foliowego i jego stosowanie powoduje spadek poziomu kwasu foliowego u pacjentów. Wobec powyższego, każda terapia przy użyciu MTX wymaga suplementacji tej substancji"
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	-
Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	„Popieram finasnowanie ze środków publicznych kwasu foliowego, jako niezbędnego elementu terapii MTX"

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych opisanych w poprzednim raporcie, tj. AOTM-OT-434-41/2013, a także tych przedstawionych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż suplementacja kwasem foliowym podczas terapii z zastosowaniem MTX w dalszym ciągu stanowi standard leczenia w postępowaniu klinicznym dla łuszczycy i chorób reumatycznych. Szczegóły przedstawiono poniżej.

W poprzednim raporcie AOTMiT nr AOTM-OT-434-41/2013 odnaleziono łącznie 14 rekomendacji odnoszących się do leczenia w/w wskazań wraz ze stosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem, w tym m.in. polskie (Zimmermann-Górska i Tłustochowicz 2011, Tłustochowicz i wsp. 2008), europejskie (EULAR 2010, ASAS/EULAR 2006), malezyjskie (MZM 2013), kanadyjskie (MZKB 2012, CDA 2009), szkockie (SIGN 2010) i brytyjskie (BAD). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie rekomendacji z raportu nr AOTM-OT-434-41/2013.

Tabela 8. Podsumowanie rekomendacji stosowania suplementacji kwasem foliowym dla w/w wskazań z raportu AOTMiT nr AOTM-OT-434-41/2013.

	Źródło	Suplementacja kwasu foliowego w leczeniu metotreksatem:			
		Łuszczycy	ŁZS	RZS	MIZS
1	Literatura: Gajewski 2013, Puszczewicz (2011)			✓	✓
2	Polska: Tłustochowicz (2008,2011); Zimmermann-Górska (2011)			✓	
3	EULAR: Peters i wsp. (2010); Zochling i wsp. (2006)			✓ + ZZSK	
	Świat				
4	Ministerstwo Zdrowia Malezji (2013)	✓			
5	Ministerstwo Zdrowia Kolumbii Brytyjskiej (2012)	Ogólne wskazanie stosowania kwasu foliowego w leczeniu metotreksatem.			
6	Paul i wsp. (2011)	✓			
7	National Guideline Clearninghouse (2011)	✓	✓		
8	Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN (2010)	✓	✓		
9	Canadian Dermatology Association (2009)	✓			
10	National Health and Medical Research Council (2009)			✓	
11	Visser i wsp. (2009)			✓	
12	Diaz-Borjon A. (2009)			✓	
13	Niehues i wsp. (2006)				✓
14	Pavy i wsp. (2006)			✓	
15	The British Association of Dermatologists	✓			

W dniu 23.08.2016 roku dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych przeprowadzonych w raporcie AOTMiT nr: AOTM-OT-434-41/2013. W tym celu przeszukano strony internetowe następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- UpToDate

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

- European Academy of Dermatology and Venereology
- European Society for Dermatological Research
- American Academy of Dermatology
- American College of Rheumatology
- International League of Associations for Rheumatology
- International League of Dermatological Societies
- The British Association Of Dermatologists
- The Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF)
- European Academy of Dermatology and Venereology
- International Federation of Psoriasis Associations (IFPA)
- National Psoriasis Foundation
- Canadian Dermatology Association
- American Academy of Dermatology
- National Institutes of Arthritis & Musculoskeletal and Skin Diseases
- African League of Associations for Rheumatology
- Asia Pacific League of Associations for Rheumatology
- Pan American League of Associations of Rheumatology
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia łuszczycy/chorób reumatycznych z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem, które zostały opublikowane po dacie odcięcia wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-OT-434-41/2013 (łącznie 12 dokumentów). Przegląd odnalezionych wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia łuszczycy/chorób reumatycznych z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem*

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ŁUSZCZYCA	
Swiss Society of Dermatology and Venerology (SSDV)/Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT) 2016 Szwajcaria	W dalszym ciągu nie osiągnięto konsensusu w sprawie stosowania **kwasu foliowego** podczas leczenia **MTX** pacjentów z łuszczycą. Można wskazać, że **kwas foliowy** redukuje liczbę przypadków z nieprawidłowym wynikiem testów wątrobowych oraz liczbę pacjentów przerywających terapię, a także zaobserwowano trend w kierunku redukcji skutków ubocznych związanych z układem pokarmowym i zapalenia jamy ustnej. Powszechnie stosowana dawka to 5 mg **kwasu foliowego** podana 24 godziny po otrzymaniu **MTX**. W przypadku utrzymujących się efektów ubocznych w obrębie układu pokarmowego **kwas foliowy** może być podany 24 godziny przed **MTX**.
British Association of Dermatologists (BAD)[a] 2016 Wielka Brytania	Suplementacja **kwasem foliowym** jest rekomendowana (siła rekomendacji **A**, poziom dowodów: **1++**). W Wie kiej Brytanii praktyka związana z suplementacją **kwasem foliowym** podczas terapii **MTX** jest niejednorodna i brakuje jednoznacznych dowodów na optymalny schemat dawkowania. U pacjentów z ciężką łuszczycą niedobór **kwasu foliowego** mógł występować wcześniej i być związany z podwyższonym ryzykiem

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	sercowo-naczyniowym poprzez hiperhomocysteinemię. Badania wykazały, że **kwas foliowy** nie wpływa na skuteczność **MTX**, chociaż większość danych pochodzi od pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych **MTX**. Dawka **kwasu foliowego** z poprzednich badań RCT, w których stosowano **MTX** w łuszczycy, wahała się od 5 mg tygodniowo do 5 mg dziennie. Stosowanie **kwasu foliowego** zmniejsza skutki uboczne **MTX** związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności. Brak jest danych, które ostatecznie dowiodłyby, iż stosowanie suplementacji **kwasem foliowym** przyczynia się do zmniejszenia kompl kacji hematologicznych. Metaanaliza nie wykazała żadnej przewagi suplementacji kwasem folinowym nad suplementacją **kwasem foliowym**. Biorąc pod uwagę, że kwas folinowy jest droższy, obecnie rekomenduje się stosowanie **kwasu foliowego**. Teoretycznie, **kwas foliowy** podany tego samego dnia co **MTX**, może konkurować z **MTX** o wychwyt komórkowy. Powyższe rekomendacje są takie same dla leczenia chorób skóry innych niż łuszczyca.
European Dermatology Forum (EDF)/European Association for Dermatology and Venereology (EADV)/International Psoriasis Council (IPC) 2015 Europa	Podczas leczenia łuszczycy z zastosowaniem MTX zalecana jest suplementacja **kwasem foliowym** w dawce 5 mg/tydzień, 24 godziny po podaniu MTX.
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2014 Polska	Rekomendacje odnoszące się do łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. „Zaleca się, aby osoby zażywające **MTX** stosowały **kwas foliowy** (5 mg **kwasu foliowego** przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyto **MTX**; jeśli dawka **MTX** była większa niż 15 mg/tydzień można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg **kwasu foliowego** – łącznie 10-15 mg **kwasu foliowego**/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ewentualne działanie uszkadzające szpik, choć niektórzy autorzy uważają, że stosowanie **kwasu foliowego** może w pewnym stopniu (zazwyczaj niewielkim) ograniczać skuteczność leczenia **MTX**."
European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2013 Europa	W leczeniu łuszczycy plackowatej z zastosowaniem **MTX** często zalecana jest suplementacja **kwasem foliowym**, przy czym jest niewiele dowodów na farmakologiczny wpływ tego kwasu na tolerancję **MTX**.
CHOROBY REUMATYCZNE	
British Society of Rheumatology (BSR)/British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)[b] 2016 Wielka Brytania	Wszyscy pacjenci stosujący **MTX** powinni być jednocześnie suplementowani **kwasem foliowym** w minimalnej dawce 5 mg/tydzień (stopień rekomendacji **1B,** stopień zgodności: **97%**). Suplementacja **kwasem foliowym** pacjentów RZS podczas terapii **MTX** znacząco redukuje ryzyko nieprawidłowych przemian biochemicznych w obrębie wątroby, skutków ubocznych zawiązanych z układem pokarmowym (wymioty, nudności, ból brzucha) oraz przerwaniem terapii **MTX** (niezależnie od przyczyny przerwania). Podawanie **kwasu foliowego** w dawce minimum 5 mg tyg. w czasie terapii **MTX** jest silnie rekomendowane. Brak jest wystarczających dowodów na rekomendacje określające, w którym dniu tygodnia należy podawać **kwas foliowy**, chociaż w przeważającej liczbie prób klinicznych unikano suplementacji **kwasem foliowym** w dniu podania dawki **MTX**.
Spanish Society of Paediatric Rheumatology (SERPE), 2016 Hiszpania	**Kwas foliowy** lub folinowy jest rekomendowany u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów jako suplement wspomagający terapię **MTX** w celu zapobiegania efektom ubocznym leczenia, takim jak niestrawność i mdłości. Powyższe suplementy należy podawać doustnie w dawkach 5 mg / tydzień z co najmniej jednym dniem odstępu od podania **MTX**, lub 1 mg/dzień z wyłączeniem dnia, w którym podaje się **MTX** (poziom dowodów **4**, stopień rekomendacji: **D**)[c]
Bou 2015 Hiszpania	W leczeniu pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z zastosowaniem **MTX** rekomendowana jest suplementacja pojedynczą tygodniową dawką **kwasu foliowego** (5 mg), podawaną dzień po otrzymaniu **MTX**.
Mexican College of Rheumatology (MCR) 2014 Meksyk	W przypadku terapii skojarzonej (**MTX** + leflunomid) w leczeniu RZS należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego z dwóch stosowanych leków DMARD oraz jednoczesne podawanie **kwasu foliowego**.
German Society of Rheumatology (GSR) 2014 Niemcy	W monoterapii RZS z zastosowaniem MTX powinien być podawany kwas foliowy w dawce 5 mg/tydzień.
European League Against Rheumatism (EULAR), 2013 Europa	Podczas stosowania **MTX** u pacjentów z RZS ważnym aspektem są optymalizacja dawki MTX, optymalne zastosowanie **kwasu foliowego** oraz świadomość, że maksymalny efekt terapii **MTX** osiąga się tylko po 4-6 miesiącach. W związku z powyższym, optymalna dawka (w przypadku **folianu** dawka 25-30 mg/tydzień lub jeszcze mniejsza jeśli występują efekty uboczne związane z dawką) utrzymana co najmniej przez 8 tygodni to ważny aspekt w celu osiągnięcia wyleczenia.
South African Rheumatism and Arthritis Association (SARAA), 2013	W leczeniu pacjentów z RZS z zastosowaniem **MTX** rekomendowane, jest jednoczesne podawanie **kwasu foliowego** w dawce 5-10 mg/tydzień, po 24 godzinach od podania **MTX**.

*pozostałe rekomendacje obejmuje raport AOTM-OT-434-41/2013
[a] siła rekomendacji i poziom dowodów wg BAD: Bell 2009
[b]siła rekomendacji i jakość dowodów opisana w dokumencie: BSR/BHPR 2016
[c]poziom dowodów i stopień rekomendacji wg. SIGN : http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf

Wśród 4 na 5 odnalezionych w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w **łuszczycy**, w tym polskich i europejskich, jednoznacznie zaleca się suplementację kwasem foliowym w trakcie terapii z wykorzystaniem MTX. W opracowaniu brytyjskim podkreślono, że kwas foliowy nie wpływa na skuteczność terapii MTX, ale zmniejsza skutki uboczne stosowania tego leku związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności. Polskie wytyczne PTD 2011 zwracają uwagę, iż podawanie kwasu foliowego w trakcie terapii z zastosowaniem MTX pozwala ograniczyć ewentualne działanie uszkadzające szpik, przy czym, według niektórych badaczy, stosowanie kwasu foliowego może w pewnym stopniu (zazwyczaj niewielkim) ograniczać skuteczność leczenia MTX. Według europejskich wytycznych EADV 2013 niewiele jest badań oceniających wpływ kwasu foliowego na tolerancję MTX. Spośród opisanych rekomendacji jedynie autorzy szwajcarskich wytycznych SSDV/SDNTT 2016 nie osiągnęli konsensusu w sprawie stosowania kwasu foliowego podczas leczenia MTX.

W zakresie **chorób reumatycznych** odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania kwasu foliowego podczas leczenia z wykorzystaniem MTX i dotyczyły postępowania w przypadku RZS oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wszystkie opracowania zgodnie rekomendują suplementację kwasem foliowym podczas stosowania MTX. Według wytycznych BSR/BHPR 2016 i SERPE 2016 za stosowaniem kwasu foliowego przemawia fakt, iż lek ten znacząco redukuje ryzyko nieprawidłowych przemian biochemicznych w obrębie wątroby, skutków ubocznych zawiązanych z układem pokarmowym (wymioty, nudności, ból brzucha), a także ryzyko przerwania terapii.

Przedstawione rekomendacje kliniczne zalecają w przedmiotowym wskazaniu dawkowanie kwasu foliowego w jednorazowej dawce nie wyższej niż 5 mg, co może sugerować brak zastosowania w praktyce klinicznej dla dawki 15 mg.

Podsumowując, na podstawie rekomendacji klinicznych opisanych w poprzednim raporcie, tj. AOTM-OT-434-41/2013, a także tych przedstawionych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż suplementacja kwasem foliowym podczas terapii z zastosowaniem MTX w dalszym ciągu stanowi standard leczenia w postępowaniu klinicznym dla łuszczycy i chorób reumatycznych.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 29.08.2016 r. przeprowadzono przegląd rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kwasu foliowego we wskazaniach pozarejestracyjnych. W tym celu przeszukano strony następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/ (NICE)
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/ (SMC)
- Walia – http://www.awmsg.org/ (AWMSG)
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/ (NCPE)
- Kanada – http://www.cadth.ca/ (CADTH) oraz http://www.pcodr.ca (PCODR)
- Francja – http://www.has-sante.fr/ (HAS)
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/ (ZiN)
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ (G-BA) oraz https://www.iqwig.de/ (IQWiG)
- Australia – http://www.health.gov.au (PBAC)
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz (PTAC).

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej w dniu **30.08.2016 r.** przeprowadzono aktualizację przeglądu literatury przeprowadzonego w raporcie AOTMiT nr AOTM-OT-434-41/2013 - kryteria wyszukiwania i selekcji publikacji w bieżącym raporcie są tożsame (dodano tylko kryterium włączenia badań opublikowanych w pełnym tekście). Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 9.1 „*Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych".* W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 72 wyniki, w bazie Embase – 84 wyniki, natomiast w bazie Cochrane Library – 130 wyników. Ograniczeniem niniejszego opracowania jest realizacja wyszukiwania i selekcji publikacji przez jedną osobę (PW). Dodatkowo przeszukano piśmiennictwo publikacji włączonych do przeglądu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych (zidentyfikowano jedynie abstrakty konferencyjne, z których jeden odnoszący się do porównania kwasu foliowego z PLC, został przedstawiony w ramach dodatkowych informacji – rozdz. 5.1.4. niniejszego opracowania) ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego w przedmiotowym wskazaniu, opublikowanych po dacie odcięcia z raportu nr AOTM-OT-434-41/2013, tj. 20. listopada 2013 r. W związku z powyższym, podjęto decyzję o włączeniu do analizy głównej przeglądów systematycznych.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu AOTM-OT-434-41/2013, a poniższe zestawienie badań włączonych do analizy głównej stanowi uzupełnienie wspomnianego raportu o 3 odnalezione przeglądy systematyczne, które opisano w tabeli poniżej.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu nie stwierdzono nowych istotnych dowodów naukowych, które wpłynęłyby na wnioskowanie z raportu AOTM-OT-434-41/2013 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów z chorobami reumatycznymi/łuszczycą leczonych MTX. Przeglądy włączone do analizy klinicznej wspomnianego raportu w znakomitej większości sugerowały, że suplementacja folianami stanowi wartościowe uzupełnienie terapii MTX, głównie z powodu działania prewencyjnego wobec skutków ubocznych stosowania tego leku.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej*

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Conway 2015			
Ocena ryzyka względnego choroby płuc wśród pacjentów z łuszczycą, ŁZS i zapalną chorobą jelit, leczonych MTX	Przegląd systematyczny z metaanalizą z wykorzystaniem wyszukiwarek PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Embase przeprowadzony 9 stycznia 2014 r. Przeszukania literatury przeprowadziło niezależnie dwóch autorów - niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu. Selekcji dokonywano z uwzględnieniem predefiniowanych kryteriów włączenia (m.in. badania RCT; publikacje w jęz. ang., badania co najmniej dwuramienne, w którym co najmniej jedno otrzymywało MTX i co najmniej jedno nie otrzymywało MTX; osoby dorosłe, okres obserwacji badania ≥. 12 tygodni; badania obejmujące ≥ 50 pacjentów). W pierwszej kolejności analizowano tytuły i abstrakty, a następnie pełne teksty artykułów. Oceniono również	Udokumentowano 504 zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym. Pomimo niskiej wartości indeksu dla heterogeniczności włączonych badań (0%) rodzaj i liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym znacząco różniły się między badaniami (dla analizy wybrano model efektów losowych). Ogólnie, stosowanie MTX nie było związane z podwyższonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z układem oddechowym w porównaniu z komparatorami. Dodatkowo, nie stwierdzono podwyższonego ryzyka zdarzeń związanych i niezwiązanych z infekcją górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano zgonów z powodu choroby płuc. Stwierdzono jeden przypadek zapalenia płuc u pacjenta leczonego MTX, ale bez podania ostatecznej diagnozy i dodatkowych informacji. Analiza w podgrupach wykazała brak wpływu wie kości badania, rodzaju choroby, leczenia komparatorem, **suplementacji kwasem foliowym** oraz uprzedniego stosowania (lub	Wyn ki niniejszej metaanalizy wskazują na brak istotnego zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym u pacjentów z łuszczycą, ŁZS, lub chorobą zapalną jelit leczonych MTX. Ze względu na ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy, autorzy publikacji nie wykluczają znamiennego, aczkolwiek rzadkiego zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych związanych z płucami. Wyniki te mają istotne implikacje dla stosowania MTX w praktyce klinicznej.

	ryzyko działania czynników zakłócających (*bias*) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości, m.in. w zakresie stosowania **kwasu foliowego** (udokumentowane *vs* brak lub niejasne wykorzystanie).	niestosowania) MTX na ryzyko chorób płuc w populacji włączonej do przeglądu. Ryzyko względne (RR) dla udokumentowanego stosowania **kwasu foliowego** wynosiło 1,01 (0,87-1,17), a RR dla braku lub niejasnego stosowania: 1,09 (0,80-1,49).	
Maybury 2014			
Ocena, czy stosowanie MTX zwiększa ryzyko rozwoju zwłóknienia wątroby u pacjentów z łuszczycą.	Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Medline, Embase, the Cochrane Database and Clinical Trials Register od początki do października 2013 r. w kierunku badań obejmujących co najmniej dwie biopsje wątroby u pacjentów z łuszczycą. Ekstrakcja danych, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, wykonana była niezależnie przez dwóch analityków; rozbieżności rozwiązano na drodze konsensusu. Do przeglądu włączano badania RCT i obserwacyjne. Jakość badań obserwacyjnych oceniono z wykorzystaniem listy kontrolnej czynników zakłócających. Podczas ekstrakcji uwzględniano również dane na temat dawki i czasu stosowania MTX, suplementację **kwasem foliowym,** spożycie alkoholu, otyłość i cukrzyce oraz stopień ciężkości chorób łuszczycowych.	Skumulowana różnica ryzyka (RD) dla rozwoju znacznego zwłóknienia wątroby wyniosła 0,09 (0,03-0,20), dla jakiegokolwiek zwłóknienia 0,22 (0,04-0,41), dla marskości wątroby 0,04 (0,02-0,07). Nie wykazano jednoznacznego związku między skumulowaną dawką MTX i fibrozą. Otyłość, cukrzyca i spożywanie alkoholu były zaniżone. Jakość włączonych badań była niska, a stopień zakłócenia związany z selekcją badań (*selection bias*) sprawia, że wyniki nie mogą być uogólniane na całą populację pacjentów z łuszczycą leczoną MTX. Badania wysokiej jakości, oparte na populacji i rozważające potencjalne czynniki zakłócające występujące powszechnie u pacjentów z łuszczycą są wskazane w celu określenia podgrupy pacjentów z ryzykiem zwłóknienia wątroby. Żadne z odnalezionych badań nie raportowało stosowania **kwasu foliowego**.	W populacji badanej w niniejszym przeglądzie MTX wydaje się przyczyniać do zwłóknień bez jednoznacznych dowodów pod względem stratyfikacji grup ryzyka. Metaanaliza nie dostarcza wystarczająco przekonywujących dowodów. Badania nie reprezentują ogólnej populacji z łuszczycą, a kluczowe czynniki zakłócające, takie jak otyłość i spożywanie alkoholu nie były systematycznie raportowane. Niemniej jednak, dane wskazują na związek między stosowaniem MTX i progresją choroby na podstawie danych z biopsji wątroby. W związku z powyższym niezbędne są dalsze, prospektywne badania obejmujące większą grupę pacjentów i oceniające wpływ stopnia ciężkości łuszczycy, spożycia alkoholu i chorób współistniejących. Autorzy pracy nie byli w stanie ocenić potencjalnie prewencyjnego działania **kwasu foliowego.**
Al Dabagh 2013			
Przegląd literatury dotyczącej stosowania **kwasu foliowego** u pacjentów (w szczególności tych z łuszczycą) leczonych MTX oraz analiza trendu związanego ze stosowaniem **kwasu foliowego**.	W celu identyfikacji badań przeszukano PubMed (od 1 maja 1989 r. do 1 kwietnia 2012 r.) z zastosowaniem następujących terminów: „folic acid", „folinic acid", „folate", „supplementation", „methotrexate". Dodatkowo wykorzystano bazę danych National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) w celu zebrania danych na temat trendów dotyczących stosowania MTX i suplementacji **kwasem foliowym** przez lekarzy w USA od 1993 do 2009 r. Analizowano dane na temat liczby wizyt związanych z MTX, wskaźnika wykorzystania **kwasu foliowego**, diagnoz, specjalizacji lekarzy i demografii pacjentów. Analizę trendu zmian w czasie w zakresie wykorzystania kwasu foliowego przeprowadzono za pomocą regresji liniowej.	Do przeglądu włączono 26 opublikowanych badań odnoszących się do suplementacji **kwasem foliowym** z MTX. Większość wskazywała na korzyść wynikającą ze stosowania **kwasu foliowego**, ale tylko 7 badań obejmowało łuszczycę. Dermatolodzy należeli do grupy lekarzy najczęściej przepisujących MTX, a łuszczyca była powszechnie leczona MTX. Stosowanie **kwasu foliowego** znacząco wzrosło w analizowanym czasie ($p < 0,0001$). Dermatolodzy rzadziej stosowali folian, przepisując suplement tylko dla 9,1% pacjentów leczonych MTX.	Dermatolodzy najrzadziej przepisywali suplementację **kwasem foliowym** pacjentom leczonym MTX Dowody na suplementację **kwasem foliowym** są niejednoznaczne. W literaturze potwierdzono, że **kwas foliowy** zmniejsza liczbę zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem MTX, a z drugiej strony, choć w mniejszym stopniu, może negatywnie wpłynąć na skuteczność leczenia. Mając na uwadze potencjał folianu do redukcji skuteczności MTX, suplementacja kwasem foliowym powinna być rozważona u pacjentów leczonych MTX.

*pozostałe publikacje obejmuje raport AOTM-OT-434-41/2013

Podsumowanie analityków AOTMiT

Według przeglądu Al Dabagh 2013 obejmującego 26 opublikowanych badań odnoszących się do suplementacji kwasem foliowym z MTX (data odcięcia wyszukiwania: 1 kwietnia 2012 r.) większość dowodów wskazuje na korzyść wynikającą ze stosowania kwasu foliowego u pacjentów leczonych MTX. Należy jednak zwrócić uwagę, że tylko 7 prac obejmowało pacjentów z łuszczycą. Dodatkowo autorzy pracy wnioskują, że dowody na skuteczność kwasu foliowego są niejednoznaczne, gdyż z jednej strony wskazują, że kwas foliowy zmniejsza liczbę zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem MTX, a z drugiej strony, że może negatywnie wpływać na skuteczność leczenia. Niemniej jednak sugerują, iż suplementacja kwasem foliowym powinna być rozważona u pacjentów leczonych MTX. Wyniki przeglądu Conway 2015 wskazują, iż suplementacja kwasem foliowym nie ma wpływu na ryzyko chorób płuc w populacji pacjentów leczonych MTX. Analiza jednak nie odnosi się do przedmiotowej populacji niniejszego raportu, gdyż obejmuje również pacjentów z zapalną chorobą jelit. Z kolei w opracowaniu Maybury 2014, którego celem była ocena wpływu stosowania MTX na ryzyko rozwoju zwłóknienia wątroby u pacjentów z łuszczycą, autorzy badania nie byli w stanie ocenić potencjalnie prewencyjnego działania kwasu foliowego, gdyż żadne z odnalezionych badań nie raportowało stosowania kwasu foliowego. Podsumowując, w wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu nie stwierdzono nowych istotnych dowodów naukowych, które wpłynęłyby na wnioskowanie z raportu AOTM-OT-434-41/2013 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów z chorobami reumatycznymi/łuszczycą leczonych MTX. Przeglądy włączone do analizy klinicznej wspomnianego raportu w znakomitej większości sugerowały, że suplementacja folianami stanowi wartościowe uzupełnienie terapii MTX, głównie z powodu działania prewencyjnego wobec skutków ubocznych stosowania tego leku. Wśród korzyści ze stosowania kwasu foliowego podczas terapii MTX wymieniano głównie redukcję zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, zmniejszenie hepatotoksyczności oraz obniżenie poziomu homocysteiny i ryzyka odstawienia terapii. Spośród 12 cytowanych analiz w raporcie AOTM-OT-434-41/2013, tylko jedna nie zalecała suplementacji jako metody z wyboru. Należy podkreślić, iż przedmiotowe wskazania, tj. łuszczyca i choroby reumatyczne, różnią się pod względem liczby i jakości dostępnych dowodów na skuteczność suplementacji kwasem foliowym podczas terapii MTX. W przypadku chorób reumatycznych, korzystny efekt suplementacji kwasem foliowym bez wpływu na skuteczność terapii MTX wydaje się silnie poparty badaniami RCT, na co wskazuje najbardziej aktualna metaanaliza Cochrane (Shea 2013). Znacznie mniej dowodów opublikowano dla łuszczycy, z czego większość to opisy przypadków. Ponadto, dane te nie są zgodne co do jednoznacznej korzyści z suplementacji kwasem foliowym dla pacjentów z łuszczycą leczonych MTX. W przeglądzie Shen 2012 przytoczono dwa badania RCT, w których suplementacja kwasem foliowym zredukowała efektywność kliniczną MTX, ale poprawiła tolerancję na lek. Niemniej jednak, według obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej suplementacja kwasem foliowym jest zalecana u pacjentów leczonych MTX.

5.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowy badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acidum Folicum Richter w ocenianym wskazaniu w dniu 05.09.2016 r. przeprowadzano przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc niniejsze przeszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: „*folic acid" and methotrexat.*

W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa suplementacji kwasem foliowym u pacjentów z łuszczycą i/lub chorobami reumatycznymi leczonych MTX.

5.1.4. Dodatkowe informacje

Yesudian 2013 – abstrakt konferencyjny

Rodzaj badania: prospektywne, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne obejmujące pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą leczonych MTX.

Cel: Badanie wpływu codziennej suplementacji kwasem foliowym w odniesieniu do PLC na skuteczność leczenia MTX, nudności i poziom homocysteiny w surowicy.

Metodologia: 50 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą losowo przydzielono do dwóch grup w stosunku 1:1; jedna grupa otrzymywała cotygodniowo dawkę MTX wynoszącą 5 mg/dobę, druga – MTX z PLC. Okres interwencji wynosił 12 tygodni. 8 pacjentów w ramieniu kwasu foliowego i 5 w grupie PLC nie zakończyło badania. Badanie miało 80% mocy statystycznej (określona za pomocą dwustronnego testu t z 5% poziomem istotności) do wykrycia różnic w zmianie zarówno wskaźnika PASI, jak i poziomu homocysteiny, w obu badanych grupach. Dawka MTX została ustalona na 5 mg/dobę i była zwiększana do momentu uzyskania poprawy klinicznej. Pełna morfologia krwi, badanie moczu i elektrolitów oraz testy wątrobowe były powtarzane co 2 tygodnie przez okres trwania badania. Poziom Homocysteiny, kwasu foliowego, witaminy B6 i B12 mierzono w 0, 2, 4 i 12 tyg. Badania. Wskaźnik PASI oceniono w 0, 4 i 12 tyg. W celu oszacowania odczuwanych przez pacjentów nudności, na początku badania, a następnie co 2 tyg. przez cały okres interwencji, określano wynik analizy wizualnej (VAS).

Wyniki: Średni poziom homocysteiny (wartość prawidłowa to < 15 μmol L^{-1}) w 0, 2, 4 i 12 tyg. w ramieniu kwasu foliowego wynosił kolejno 10,9, 9, 7,5 i 7,3 μmol L^{-1}, a w grupie PLC 11, 11,8, 11,6 i 11,2 μmol L-1; różnica była znamienna statystycznie: $P < 0{,}0001$ dla 12 tyg. Średnie wartości PASI wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami we wszystkich punktach czasowych, co świadczy o braku wpływu kwasu foliowego na skuteczność MTX. Zliczenia VAS w 0, 2, 4, 6, 8, 10 i 12 tyg. wskazywały na brak statystycznie znamiennych różnic w dwóch kohortach, co sugeruje, że kwas foliowy nie zmniejsza nudności związanej ze stosowaniem MTX.

Wnioski: W porównaniu z PLC, u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą, **nie wykazano istotnego wpływu suplementacji kwasem foliowym na zmniejszenie nudności związanych ze stosowaniem MTX. Wykazano natomiast silny wpływ kwasu foliowego na obniżenie poziomu homocysteiny**. Biorąc pod uwagę, że hiperhomocysteinemia zwiększa ryzyko choroby wieńcowej, każda interwencja mająca na celu obniżenie jej poziomu może być korzystna. Niezbędne są kolejne badania do dalszej oceny tych danych.

Gyluai 2014 – Kwestionariusz Psoriasis International Network (PIN)

Celem przeprowadzenia kwestionariusza była ocena rzeczywistego stosowania MTX w leczeniu łuszczycy przez dermatologów na całym świecie. Badanie obejmowało 41 pytań dotyczących bezpieczeństwa, podawania, suplementacji kwasem foliowym i aspektów związanych z terapią skojarzoną opartą o MTX. Kwestionariusz wypełniło w sumie 481 dermatologów z 63 krajów (głównie z Europy i Południowej Afryki) w okresie 2-7 kwietnia 2012 r. Wyniki badania wskazały, że większość biorących udział w ankiecie dermatologów (n = 392; 81,5%) przepisuje pacjentom suplementacje kwasem foliowym podczas terapii MTX w przeszło 75% przypadków.

Baran 2014 – Praca poglądowa na temat suplementacji kwasem foliowym pacjentów leczonych MTX

Najczęściej raportowane zdarzenie niepożądane u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX to nudności, złe samopoczucie, utrata włosów, podwyższony poziom transaminaz, supresja szpiku kostnego oraz wrzody żołądka i jelit. Suplementacja folianami (kwasem foliowym lub folinowym) może zmniejszyć sutki uboczne terapii MTX u pacjentów z łuszczycą, przy czym wartość tej suplementacji pozostaje kontrowersyjna. Brak jest spójnych, opartych na dowodach wytycznych praktyki klinicznej dla suplementacji kwasem foliowym u pacjentów z łuszczycą, a dostępne dane są sprzeczne. Jest tylko 1 badanie RCT odnoszące się do suplementacji kwasem foliowym pacjentów z łuszczycą, a pozostałe badania to opisy przypadków. Badanie RCT przeprowadzone na pacjentach z łuszczycą nie przemawia za stosowaniem suplementacji kwasem foliowym. Autorzy wskazują, że kwas foliowy nie zmniejsza intensywności zdarzeń niepożądanych i znacząco obniża skuteczność MTX. Z drugiej strony, opisy przypadków z większą liczbą pacjentów niż objęta pojedynczym badaniem RCT wskazują, że kwas foliowy nie obniża skuteczności MTX. Co więcej, u niektórych pacjentów foliany znacząco zmniejszyły ilość zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą i szpikiem, przypadków nudności, zmęczenia, bólu głowy i owrzodzeń jamy ustnej. Kwas foliowy może

wpływać na skuteczność MTX w sytuacji gdy obie substancje stosowane są w wysokich dawkach. Z drugiej strony, jeśli foliany są podawane w przybliżeniu 24 godziny po dawce MTX, to nie powinny obniżać skuteczności MTX i jednocześnie mogą zabezpieczać inne komórki przed zdarzeniami niepożądanymi. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia łuszczycy popierają suplementację kwasem foliowym lub folinowym. W opinii autorów proponowana dawka kwasu foliowego 2,5-5 mg raz w tyg. podana 24 godziny po ostatniej dawce MTX może być zbyt niska, a kontynuowanie schematu dawkowania do 1-5 mg/dobę kwasu foliowego może być z kolei za duża, wpływając na skuteczność leczenia.

Suplementacja kwasem foliowym jest silnie rekomendowana przez reumatologów. Ten punkt widzenia jest silnie poparty badaniami RCT przeprowadzonymi na pacjentach z RZS, które jasno wskazują, że suplementacja kwasem foliowym lub folinowym zmniejsza ryzyko nieprawidłowych poziomów transaminaz w surowicy jednocześnie nie wpływając na skuteczność terapii.

W opinii autorów pracy, kwas foliowy może być skuteczny w zmniejszaniu nasilenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX. Suplementacja z wykorzystaniem wyższych dawek kwasu foliowego może jednak wpływać na skuteczność leczenia MTX, co zostało potwierdzone przez badania obserwacyjne i kliniczne.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Acidum Folicum Richter

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci z niedokrwistością megaloblastyczną

  Kwas foliowy częściowo koryguje objawy hematologiczne zależne od niedoboru witaminy B_{12}, może jednak nasilić objawy neurologiczne. Przed podaniem produktu leczniczego należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w kierunku niedoboru witaminy B_{12}, a w przypadkach wątpliwych bezpieczniej jest podać obie witaminy jednocześnie.

  W przypadku potwierdzenia rozpoznania niedokrwistości megaloblastycznej związanej z niedoborem witaminy B_{12} (w tym również typu Addisona – Biermera) kwas foliowy należy stosować ostrożnie i równocześnie należy podawać witaminę B_{12}.

- Pacjenci z padaczką

  W przypadku stosowania kwasu foliowego u chorych leczonych środkami przeciwdrgawkowymi, należy monitorować ich stężenie we krwi. Istnieje ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych.

Działania niepożądane

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.

Tabela 11. Działania niepożądane wg ChPL Acidum Folicum Richter

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często (1/1 000 do <1/100)	Zaburzenia układu immunologicznego : skórne reakcje alergiczne (wysypka świąd.)
Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Zaburzenia żołądka i jelit: gorzki smak w ustach, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka. Zaburzenia psychiczne: brak łaknienia, trudności w zasypianiu, senność, nadmierna pobudliwość nerwowa, depresja.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Z badań przedklinicznych nie uzyskano żadnych obserwacji działań teratogennych i embriotoksycznych.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W dniu 05.09.2016 r. przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acidum Folicum Richter na stronach internetowych URPL, EMA, FDA. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa odnoszących się do ocenianej technologii.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 12. Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających ocenianą substancję czynną: Acidum folicum (kwas foliowy) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl. , 5 mg	30 tabl.	2,81	2,95	3,51	1,96	choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem	ryczałt	3,51
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl. , 15 mg	30 tabl.	4	4,2	5,88	5,88		ryczałt	5,88

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

Komentarz analityków AOTMiT

Należy zwrócić uwagę, iż przedstawione w rozdz. 4 niniejszego opracowania rekomendacje kliniczne zalecają w przedmiotowym wskazaniu dawkowanie kwasu foliowego w jednorazowej dawce nie wyższej niż 5 mg, co może sugerować brak zastosowania w praktyce klinicznej dla dawki 15 mg.

6.2. Wydatki płatnika publicznego

W ramach oceny kosztów przedstawiono dostępne dane z następujących komunikatów DGL:

- Komunikat z 24 sierpnia 2016 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres **od stycznia do maja 2016 r.;**
- Komunikat z dnia 23 marca 2016 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres **od stycznia do grudnia 2015 r.**;
- Komunikat z dnia 23 marca 2015 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres **od stycznia do grudnia 2014 r.**

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13 Wartość refundacji produktów leczniczych Acidum Folicum Richter w latach 2014-2016 – wszystkie refundowane wskazania.

Kod EAN	2014		2015		2016*	
	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]
5909990109210	212 379,00	9 319,78	208 121,00	14 594,31	84 650,00	5 623,65
5909990109319	419 626,50	34 068,28	403 385,00	62 047,98	164 219,00	24 858,72
Razem	633 005,50	**43 388,06**	611 506,00	**76 642,29**	248 869, 00	**30 482,37**

*dane raportowane od stycznia do maja 2016 r. włącznie

Z powyższych informacji wynika, że łączna kwota refundacji produktów leczniczych Acidum Folicum Richter w **całym zakresie wskazań** wyniosła w latach 2014, 2015 i 2016 odpowiednio **43,4, 76,6 i 30,5 tys. zł,** przy czym dane za 2016 r. obejmują okres od stycznia do maja.

Komentarz analityków AOTMiT

Ze względu na niską cenę, ustalone wysokości limitów finansowania oraz kategorię dostępności (ryczałt) produktów leczniczych Acidum Folicum Richter koszt ocenianej technologii ponoszony przez świadczeniobiorcę jest równy jej cenie detalicznej. Kwoty refundacji produktów leczniczych Acidum Folicum Richter przedstawione w powyższej tabeli prawdopodobnie wynikają z prawa do bezpłatnych leków dla osób

wymienionych w art. 44-46 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015.0.581).

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2016 r., znak PLA.4600.207.2016.1.ISU, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestracyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że oceniana substancja czynna – kwas foliowy – w tym samym wskazaniu była już przedmiotem oceny w Agencji (opracowanie nr AOTM-OT-434-41/2013) w grudniu 2013 r., w niniejszym opracowaniu wykorzystano informacje zawarte w poprzednim opracowaniu, pod warunkiem ich aktualności, którą zweryfikowano poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną chorobą skóry o podłożu genetycznym. Dotyczy ok 2% procent populacji w USA i Europie Zachodniej. Częstość jej występowania zależy od położenia geograficznego i przynależności rasowej; najwyższa częstość odnotowana jest na wyspach owczych (2,8%), podczas gdy choroba jest znacznie mniej częsta w Azji i Afryce. Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Ciężka łuszczyca i łuszczyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła układowa choroba tkanki łącznej o podłożu immunologicznym i nieznanej etiologii, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i objawami układowymi, prowadząca do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania RZS 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. Zazwyczaj wcześniej objawia się u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania wrasta wraz z wiekiem. Obserwowane są różnice etniczne zachorowalności. W Europie częstość występowania wynosi 0,5-1% i jest znacznie mniejsza na południu Europy niż na północy. U >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. W ciągu 5 lat ~25% leczonych chorych osiąga remisję pozwalającą na zaprzestanie stosowania LMPCh. W ~50% tych przypadków dochodzi jednak do nawrotu choroby i konieczności ponownego leczenia. Szacuje się, że co czwarty chory wymaga wszczepienia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traci ~50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ~7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną.

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą zapalną stawów u chorych na łuszczycę, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Częstość występowania łuszczycy w populacji ocenia się na ok. 2%, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę. ŁZS występuje równie 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. Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa. W przypadkach o ciężkim przebiegu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca forma przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznanej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. MIZS 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 poniże 6 miesiąca życia, są bardzo rzadkie. Dziewczynki dwukrotnie częściej chorują niż chłopcy. Zapalenia stawów w MIZS charakteryzują obrzęki, wysięki, bolesność oraz ograniczenie ruchomości. Proces chorobowy prowadzi do zniekształceń stawów, zaników mięśni i niepełnosprawności. Najczęściej zajmuje duże stawy obwodowe, głównie kolanowe, ale wczesnym objawem może być zajęcie kręgosłupa szyjnego. Za złośliwą lokalizację zmian zapalnych uważa się zajęcie stawów biodrowych i skroniowo-żuchwowych, a także stawu nadgarstkowego i stawu skokowego. Im wcześniejszy jest wiek zachorowania, tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby, zaburzeń wzrastania i występowania zmian rozwojowych (np. niedorozwój żuchwy – „ptasi profil"). Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Na podstawie rekomendacji klinicznych opisanych w poprzednim raporcie, tj. AOTM-OT-434-41/2013, a także tych przedstawionych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż suplementacja kwasem foliowym podczas terapii z zastosowaniem MTX w dalszym ciągu stanowi standard leczenia w postępowaniu klinicznym dla łuszczycy i chorób reumatycznych.

Wśród 4 na 5 odnalezionych rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w łuszczycy, w tym polskich i europejskich, jednoznacznie zaleca się suplementację kwasem foliowym w trakcie terapii z wykorzystaniem MTX. W opracowaniu brytyjskim podkreślono, że kwas foliowy nie wpływa na skuteczność terapii MTX, ale zmniejsza skutki uboczne stosowania tego leku związane ze śluzówką i układem pokarmowym i może mieć działanie protekcyjne wobec hepatotoksyczności. Polskie wytyczne PTD 2011 zwracają uwagę, iż podawanie kwasu foliowego w trakcie terapii z zastosowaniem MTX pozwala ograniczyć ewentualne działanie uszkadzające szpik, przy czym, według niektórych badaczy, stosowanie kwasu foliowego może w pewnym stopniu (zazwyczaj niewielkim) ograniczać skuteczność leczenia MTX. Według europejskich wytycznych EADV 2013 niewiele jest badań oceniających wpływ kwasu foliowego na tolerancję MTX. Jedynie autorzy szwajcarskich wytycznych SSDV/SDNTT 2016 nie osiągnęli konsensusu w sprawie stosowania kwasu foliowego podczas leczenia MTX. W zakresie chorób reumatycznych odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania kwasu foliowego podczas leczenia z wykorzystaniem MTX i dotyczyły postępowania w przypadku RZS oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wszystkie opracowania zgodnie rekomendują suplementację kwasem foliowym podczas stosowania MTX. Według wytycznych BSR/BHPR 2016 i SERPE 2016 za stosowaniem kwasu foliowego przemawia fakt, iż kwas ten znacząco redukuje ryzyko nieprawidłowych przemian biochemicznych w obrębie wątroby, skutków ubocznych zawiązanych z układem pokarmowym (wymioty, nudności, ból brzucha), a także ryzyko przerwania terapii.

Przedstawione powyżej rekomendacje kliniczne zalecają w przedmiotowym wskazaniu dawkowanie kwasu foliowego w jednorazowej dawce nie wyższej niż 5 mg, co może sugerować brak zastosowania w praktyce klinicznej dla dawki 15 mg.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie stwierdzono nowych istotnych dowodów naukowych, które wpłynęłyby na wnioskowanie z raportu AOTM-OT-434-41/2013 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów z chorobami reumatycznymi/łuszczycą leczonych MTX. Przeglądy włączone do analizy klinicznej wspomnianego wyżej raportu w znakomitej większości sugerowały, że suplementacja folianami stanowi wartościowe uzupełnienie terapii MTX, głównie z powodu działania prewencyjnego wobec skutków ubocznych stosowania tego leku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **odnaleziono 3 nowe** przeglądy systematyczne odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym zarówno dotyczące łuszczycy, jak i chorób reumatycznych, które nie

zostały uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-41/2013. Według przeglądu Al Dabagh 2013 obejmującego 26 opublikowanych badań odnoszących się do suplementacji kwasem foliowym z MTX (data odcięcia wyszukiwania: 1 kwietnia 2012 r.) większość dowodów wskazuje na korzyść wynikającą ze stosowania kwasu foliowego u pacjentów leczonych MTX. Należy jednak zwrócić uwagę, że tylko 7 prac obejmowało pacjentów z łuszczycą. Dodatkowo autorzy pracy wnioskują, że dowody na skuteczność kwasu foliowego są niejednoznaczne, gdyż z jednej strony wskazują, że kwas foliowy zmniejsza liczbę zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem MTX, a z drugiej strony, że może negatywnie wpływać na skuteczność leczenia. Niemniej jednak sugerują, iż suplementacja kwasem foliowym powinna być rozważona u pacjentów leczonych MTX. Wyniki przeglądu Conway 2015 wskazują, iż suplementacja kwasem foliowym nie ma wpływu na ryzyko chorób płuc w populacji pacjentów leczonych MTX. Analiza jednak nie odnosi się do przedmiotowej populacji niniejszego raportu, gdyż obejmuje również pacjentów z zapalną chorobą jelit. Z kolei w opracowaniu Maybury 2014, którego celem była ocena wpływu stosowania MTX na ryzyko rozwoju zwłóknienia wątroby u pacjentów z łuszczycą, autorzy badania nie byli w stanie ocenić potencjalnie prewencyjnego działania kwasu foliowego, gdyż żadne z odnalezionych badań nie raportowało stosowania kwasu foliowego. Podsumowując, w wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu nie stwierdzono nowych istotnych dowodów naukowych, które wpłynęłyby na wnioskowanie z raportu AOTM-OT-434-41/2013 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów z chorobami reumatycznymi/łuszczycą leczonych MTX. Przeglądy włączone do analizy klinicznej wspomnianego raportu w znakomitej większości sugerowały, że suplementacja folianami stanowi wartościowe uzupełnienie terapii MTX, głównie z powodu działania prewencyjnego wobec skutków ubocznych stosowania tego leku. Wśród korzyści ze stosowania kwasu foliowego podczas terapii MTX wymieniano głównie redukcję zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, zmniejszenie hepatotoksyczności oraz obniżenie poziomu homocysteiny i ryzyka odstawienia terapii. Spośród 12 cytowanych analiz w raporcie AOTM-OT-434-41/2013, tylko jedna nie zalecała suplementacji jako metody z wyboru. Należy podkreślić, iż przedmiotowe wskazania, tj. łuszczyca i choroby reumatyczne, różnią się pod względem liczby i jakości dostępnych dowodów na skuteczność suplementacji kwasem foliowym podczas terapii MTX. W przypadku chorób reumatycznych, korzystny efekt suplementacji kwasem foliowym bez wpływu na skuteczność terapii MTX wydaje się silnie poparty badaniami RCT, na co wskazuje najbardziej aktualna metaanaliza Cochrane (Shea 2013). Znacznie mniej dowodów opublikowano dla łuszczycy, z czego większość to opisy przypadków. Ponadto, dane te nie są zgodne co do jednoznacznej korzyści z suplementacji kwasem foliowym dla pacjentów z łuszczycą leczonych MTX. W przeglądzie Shen 2012 przytoczono dwa badania RCT, w których suplementacja kwasem foliowym zredukowała efektywność kliniczną MTX, ale poprawiła tolerancję na lek. Niemniej jednak, według obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej suplementacja kwasem foliowym jest zalecana u pacjentów leczonych MTX

Finansowanie ze środków publicznych

W ramach oceny kosztów przedstawiono dostępne dane z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2014 r. do maja 2016 r. łączna kwota refundacji produktów leczniczych Acidum Folicum Richter w całym zakresie wskazań wyniosła w latach 2014, 2015 i 2016 odpowiednio 43,4, 76,6 i 30,5 (styczeń-maj) tys. zł.

Należy zwrócić uwagę, iż przedstawione w rozdz. 4 niniejszego opracowania rekomendacje kliniczne zalecają w przedmiotowym wskazaniu dawkowanie kwasu foliowego w jednorazowej dawce nie wyższej niż 5 mg, co może sugerować brak zastosowania w praktyce klinicznej dla dawki 15 mg.

Ze względu na niską cenę, ustalone wysokości limitów finansowania oraz kategorię dostępności (ryczałt) produktów leczniczych Acidum Folicum Richter koszt ocenianej technologii ponoszony przez świadczeniobiorcę jest równy jej cenie detalicznej. Kwoty refundacji produktów leczniczych Acidum Folicum Richter przedstawione w powyższej tabeli prawdopodobnie wynikają z prawa do bezpłatnych leków dla osób wymienionych w art. 44-46 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015.0.581).

Stanowisko ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) – jest za finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej. Zwrócono uwagę, iż jest to niezbędny element terapii metotreksatem, którego stosowanie powoduje spadek poziomu kwasu foliowego u pacjentów.

8. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych

Tabela 14. Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 30.08.2016 r.)

Zapytanie	Liczba
(((((((((("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 ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])	72

Tabela 15. Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 30.08.2016 r.)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	exp meta analysis/	109970
2.	((meta adj analy$) or metaanalys$).tw.	124171
3.	(systematic adj (review$1 or overview$1)).tw.	105912
4.	1 or 2 or 3	218530
5.	cancerlit.ab.	663
6.	cochrane.ab.	57113
7.	embase.ab.	57890
8.	(psychlit or psyclit).ab.	945
9.	(psychinfo or psycinfo).ab.	13159
10.	(cinahl or cinhal).ab.	17358
11.	science citation index.ab.	2624
12.	bids.ab.	430
13.	or/5-12	90249
14.	reference lists.ab.	13235
15.	b bliograph$.ab.	14665
16.	hand-search$.ab.	5837
17.	manual search$.ab.	3480
18.	relevant journals.ab.	1046
19.	14 or 15 or 16 or 17 or 18	34206
20.	data extraction.ab.	15210
21.	selection criteria.ab.	24429

Numer	Zapytanie	Liczba
22.	20 or 21	38074
23.	review.pt.	1743598
24.	22 and 23	18461
25.	letter.pt.	660183
26.	editorial.pt.	429165
27.	animal/	841240
28.	human/	12308504
29.	27 not (27 and 28)	580296
30.	or/25-26,29	1661620
31.	4 or 13 or 19 or 24	257745
32.	31 not 30	250098
33.	exp "folic acid"/	39573
34.	("folic acid" or folate).ti,ab,hw.	50440
35.	("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.	50640
36.	or/33-35	50640
37.	exp psoriasis/	41449
38.	psoria*.ti,ab,hw.	53167
39.	exp "rheumatoid arthritis"/	116610
40.	"rheumatoid arthritis".ti,ab,hw.	126504
41.	exp "psoriatic arthritis"/	13098
42.	"psoriatic arthritis".ti,ab,hw.	13981
43.	exp "juvenile idiopathic arthritis"/	12060
44.	"juvenile idiopathic arthritis".ti,ab,hw.	6900
45.	(juvenile adj3 arthritis).ti,ab,hw.	13021
46.	or/37-45	171438
47.	and/32,36,46	84

Tabela 16. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 30.08.2016 r.)

Numer	Zapytanie	Liczba
1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	2448
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 or Folacin:ti,ab,kw or "Vitamin m":ti,ab,kw	3231

Numer	Zapytanie	Liczba
3	#1 or #2	4315
4	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2069
5	MeSH descriptor: [Rheumatic Fever] explode all trees	175
6	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees	204
7	psoriasis:ti,ab,kw or psoria*:ti,ab,kw	4357
8	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw or (juvenile next rheumatoid):ti,ab,kw or (Juvenile next Idiopathic):ti,ab,kw or "psoriatic arthritis":ti,ab,kw or "psoriasis Arthropathica":ti,ab,kw	8030
9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	11977
10	#3 and #9	130

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
BAD	Guidance document for the general management of psoriasis: Methotrexate - The British Association of Dermatologists, Br. Assoc. Dermatol.
BAD 2016	Warren, R. B., et al. "British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescr bing of methotrexate for skin disease 2016." British Journal of Dermatology 175.1 (2016): 23-44. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14816/full
BSR/BHPR 2016	Ledingham, Jo, et al. "BSR/BHPR NON-BIOLOGIC DMARD GUIDELINES." http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2016/f/full_dmards_guideline_and_the_executive_summary.pdf
CDA 2009	Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, (2009).
Diaz-Borjon A. 2009	Diaz-Borjon A., Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis., Drugs Aging. 26 (2009) 273–293.
EADV 2013	Mrowietz, U., et al. "A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28.4 (2014): 438-453. http://onlinel brary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12118/full
EDF/EADV/IPC 2015	Nast, Alexander, et al. "European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 29.12 (2015): 2277-2294. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13354/full
EULAR 2013	Smolen, Josef S., et al. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update." Annals of the rheumatic diseases (2013): annrheumdis-2013. http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full.html
GSR 2014	Albrecht, Katinka, et al. "German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs." Rheumatology international 34.1 (2014): 1-9. http://link.springer.com/article/10.1007/s00296-013-2848-3
MCR 2014	Cardiel, Mario H., et al. "Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis." Reumatología Clínica (English Edition) 10.4 (2014): 227-240. http://www.reumatologiaclinica.org/en/update-mexican-college-rheumatology-guidelines/articulo/S2173574314000288/
MZKB 2012	Folate Deficiency - Investigation and Management - Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia, British Columbia Medical Association, British Columbia Ministry Of Health, 2012.
MZM 2013	Clinical Practice Guidelines - Management of Psoriasis Vulgaris, (2013).
NGC 2011	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. - National Guideline Clearinghouse, Natl. Guidel. Clgh. (2011).
NHMRC 2009	Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis, (2009); Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, (2009).
Niehues i wsp. 2006	Niehues T., Lankisch P., Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis., Pediatr. Drugs. 8 (2006) 347–356.
Paul i wsp. 2011	C. Paul, A. Gallini, A. Maza, H. Montaudié, E. Sbidian, S. Aractingi, et al., Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV. 25 Suppl 2 (2011) 2–11.
Pavy i wsp. 2006	S. Pavy, A. Constantin, T. Pham, L. Gossec, J.-F. Maillefert, A. Cantagrel, et al., Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion, Joint Bone Spine. 73 (2006) 388–395.
Peters i wsp. 2010	M.J.L. Peters, D.P.M. Symmons, D. McCarey, B.A.C. Dijkmans, P. Nicola, T.K. Kvien, et al., EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, Ann. Rheum. Dis. 69 (2010) 325–331.
PTD 2014	Szepietowski, Jacek, et al. "Leczenie łuszczycy-rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej." Dermatology Review/Przeglad Dermatologiczny 101.6 (2014). http://www.termedia.pl/Leczenie-luszczycy-rekomendacje-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-II-luszczyca-umiarkowana-do-ciezkiej,56,24009,1,0.html
Puszczewicz	M. Puszczewicz, ed., Wie ka Interna - Reumatologia, Medical Tribune Polska, 2011.

2011	
SARAA 2013	Hodkinson, Bridget, et al. "South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: An algorithm for the standard of care in 2013-Part 2." SAMJ: South African Medical Journal 103.8 (2013): 577-585. http://www.scielo.org.za/pdf/samj/v103n8/30.pdf
SIGN 2010	SIGN: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults, (2010).
SSDV/SDNTT 2016	Kolios, Antonios GA, et al. "Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris." Dermatology 232.4 (2016): 385-406. http://www.karger.com/Article/Abstract/445681
Tłustochowicz 2008	W. Tłustochowicz, M. Brzosko, A. Filipowicz-Sosnowska, P. G\luszko, E.J. Kucharz, W. Maśliński, et al., Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, Reumatologia. 46 (2008) 111–114.
Visser i wsp. 2009	K. Visser, W. Katchamart, E. Loza, J.A. Martinez-Lopez, C. Salliot, J. Trudeau, et al., Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative, Ann. Rheum. Dis. 68 (2009) 1086–1093.
Zimmermann -Górska 2011	I. Zimmermann-Górska, W. Tłustochowicz, Problemy w praktyce reumatologicznej. Reumatoidalne zapalenie stawów., Med. Prakt. (2011).
Zochling i wsp. 2006	J. Zochling, ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, Ann. Rheum. Dis. 65 (2006) 442–452.
Badania włączone do przeglądu	
Al Dabagh 2013	Al-Dabagh, Amir, et al. "The effect of folate supplementation on methotrexate efficacy and toxicity in psoriasis patients and folic acid use by dermatologists in the USA." American journal of clinical dermatology 14.3 (2013): 155-161. http://link.springer.com/article/10.1007/s40257-013-0017-9
Conway 2015	Conway, Richard, et al. "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." bmj 350 (2015): h1269. http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1269
Maybury 2014	Maybury, C. M., et al. "Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies." British Journal of Dermatology 171.1 (2014): 17-29. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12941/full
Shea 2013	B. Shea, M.V. Swinden, E. Tanjong Ghogomu, Z. Ortiz, W. Katchamart, T. Rader, et al., Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, Cochrane Database Syst. Rev. 5 (2013) CD000951. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/pdf/
Shen 2012	S. Shen, T. O'Brien, L.M. Yap, H.M. Prince, C.J. McCormack, The use of methotrexate in dermatology: a review, Australas. J. Dermatol. 53 (2012) 1–18 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x/full
Inne	
AOTM-OT-434-41/2013	Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-434-41/2013, Kwas foliowy we wskazaniach: łuszczyca leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, Warszawa, grudzień 2013.
Gliński 2010	Gliński W. (red.) Braun-Falco. Dermatologia, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
Komorowska 2014	Komorowska OR., et al., Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, Przegl. Dermatol 2014, 101, 500–506
Medycyna Praktyczna	www.mp.pl/interna
Nast. 2012	Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Berufsverband Deutscher Dermatologen: S3 – guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(suppl 2):S1–S95.
Puszczewicz 2011	M. Puszczewicz, ed., Wie ka Interna - Reumatologia, Medical Tribune Polska, 2011.
Rutkowska-Sak 2012	Rutkowska-Sak, Lidia, et al. "Reumatologia wieku rozwojowego." *Reumatologia*50.2 (2012): 142-161.
SIGN 2010	Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.
Szczeklik	P. Gajewski, ed., Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013, 2013th ed., Medycyna Praktyczna,

2013	Warszawa, 2013.
WHO 2004	The global burden of disease, 2004 update, World Health Organization, Geneva, 2008.
Wielowieyska -Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX, 2: 123–127.

10. Załączniki

Zal.1 Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-434-41/2013, Kwas foliowy we wskazaniach: łuszczyca leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, Warszawa, grudzień 2013.