



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ebetrexat, Metex (metotreksat)  
w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż  
określone w ChPL**

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

Raport nr: OT.434.61.2016

Data ukończenia: 10 stycznia 2017 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABN</b>	<i>Association of British Neurologists</i>
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>ADA</b>	<i>American Diabetes Association</i>
<b>Agencja / AOTMI</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANCA</b>	Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> )
<b>AWMF</b>	<i>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>
<b>CARRA</b>	<i>Childhood Arthritis &amp; Rheumatology Research Alliance</i>
<b>CCM</b>	<i>Cancer Care Manitoba</i>
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EADV</b>	<i>European Academy of Dermatology and Venerology</i>
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>EDF</b>	<i>European Dermatology Forum</i>
<b>EFNS</b>	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESCP</b>	<i>Endocrine Society Clinical Practice</i>
<b>ETA</b>	<i>European Thyroid Association</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>JDA</b>	<i>Japanese Dermatological Association</i>
<b>JIM</b>	<i>Internal Medicine</i>
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KZN</b>	Kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne ((Dz. U. z 2016 r., poz. 2142))
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MGFA</b>	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne

<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SLE</b>	Toczeń rumieniowaty trzewny (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SMCG</b>	<i>Spanish Microscopic Colitis Group</i>
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy guza A (alfa) (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
<b>TUCCG</b>	<i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>WZJG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	14
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>20</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	31
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>32</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	32
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	32
7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	50
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>52</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	52
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	53
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>54</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>57</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>59</b>
Wcześniejsze opracowania Agencji .....	59
Strategie wyszukiwania publikacji .....	59
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	66
Siła zaleceń .....	66

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2016-04-05  
PLA.4600. 207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Methotrexatum (Ebetrexat, Metex) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną methotrexatum, 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 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL, zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

**Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych zawierających methotrexatum**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	590762670 1852	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Austria
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	590762670 1913	
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	590762670 2033	
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	590999073 5235	
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	590999073 5266	
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	590999073 5297	
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	590999079 1286	Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy

Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,2 ml	590999079 1347	
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,3 ml	590999079 1392	
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,4 ml	590999079 1477	
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	590999079 1521	
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,6 ml	590999092 8125	

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

Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją.

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych 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 2016 r., poz. 1536, 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 2016 r., poz. 2142) 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 pozarejestacyjnych 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*.

W związku z powyższym niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną *methotrexatum* w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, z uwzględnieniem:

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

Oceniane preparaty znajdują się w grupie limitowej *120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego* i są finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a także w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.]

Z uwagi na fakt, że zarówno Ebetrexat jak i Metex w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji (opinia Rady Przejrzystości, styczeń 2015 r.), zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-34/2014, 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,
- 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 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji**

<b>Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych</b>	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych stwierdzono zmianę w zakresie zarejestrowanych wskazań produktu Metex względem informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-34/2014, polegającą na poszerzeniu tych wskazań o chorobę Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z gl kokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 35 nowych wytycznych klinicznych (tj. opublikowane po 2014 r.) odnoszących się do chorób autoimmunologicznych, innych niż wymienionych w ChPL ocenianych produktów leczniczych. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach.
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, które spełniały wszystkie kryteria włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu w ocenianych wskazaniach, poza drogą podania metotreksatu, która nie została określona. Ponadto odnaleziono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia.
<b>Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b>	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ dla ocenianych wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 8 niniejszego opracowania.



### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja i klasyfikacja

Autoimmunizacja to odpowiedź immunologiczna przeciwko własnemu antygenowi lub antygenom. Choroba autoimmunizacyjna to uszkodzenie tkanek bądź zaburzenie czynności fizjologicznej wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej. Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych. [Źródło: Senatorski 2009]

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. [Źródło: Gutkowski 2008]

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, (zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe).

Układowe choroby autoimmunizacyjne – zaburzenia układowe dotyczą wiele narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnym cząsteczkom szeroko rozmieszczonym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację kodu genetycznego.

[Źródło: Senatorski 2009]

##### Epidemiologia

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotyczącej ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci. Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem przemysłowienia. [Senatorski 2009]

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Znanych jest **ponad 70 jednostek chorobowych** o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności. [Gutkowski 2008]. Obecność autoantyciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać, nawet o kilka lat, kliniczne ujawnienie się choroby. [Senatorski 2009] Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego. [Gutkowski 2008]

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia, w leczeniu których stosuje się metotreksat, a które nie zostały ujęte w ChPL.

[Źródło: Kałwak 2014; Styczyński 2014]

##### Leczenie

Dwie główne strategie leczenia polegają na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu. Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynnych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji narządu jest leczeniem satysfakcjonującym głównie w niedoczynności tarczycy, w której fizjologiczny wyrzut brakującego hormonu jest dość stały. Kiedy wydzielanie brakującego hormonu różni się w istotnym stopniu w określonym czasie, niepowodzenie terapii zastępczej w dopasowywaniu się do zmian wyrzutu hormonu może prowadzić do znacznych problemów metabolicznych, tj. długotrwałego leczenia cukrzycy insulinozależnej.

Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne. Uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokrynnej stanowi duże wyzwanie. W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: toczeń rumieniowaty układowy (SLE), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci. [Senatorski 2009]

Najczęściej występujące schorzenia, w leczeniu których stosuje się metotreksat wraz z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej (choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenia stawów zostały ujęte w ChPL Ebetrexatu lub/i Metexu, dlatego nie zostały uwzględnione w tabeli.)

Rokowanie oraz leczenie w najczęściej występujących chorobach autoimmunologicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Najczęściej występujące schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym wraz z rokowaniem w danej jednostce chorobowej**

Choroba	Rokowanie	Leczenie
Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN)	Rokowanie co do powrotu czynności nerek jest niepewne, zwykle niekorzystne u chorych z wyjściowym zwiększeniem kreatyninemia, wymagających dializoterapii; KZN związane z obecnością przeciwciał anty-GBM nawraca rzadko, jeśli są obecne przeciwciała ANCA nawroty występują u 25-50% w ciągu kilku lat	Metylprednizolon, cyklofosamid lub rytuksymab, plazmaferaza; w leczeniu podtrzymującym stosuje się azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, a w dalszej kolejności <b>metotreksat</b>
Miastenia	U 15% chorych występuje samoistna remisja	Inhibitory acetylocholinoesterazy, jeżeli nie są skuteczne stosuje się leki immunosupresyjne w tym <b>metotreksat</b> ; leczenie operacyjne
Toczeń rumieniowaty układowy	10 lat przeżywa 80% pacjentów, 20 lat 65%; u połowy pacjentów dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów	Leczenie zależne od zmian w obrazie klinicznym i nasileniu choroby; stosuje się GKS (w przebiegu umiarkowanym- w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym); <b>metotreksat</b> stosuje się do leczenia zmian skórnych opornych na inne preparaty, w leczeniu bólu stawów i mięśni oraz zapalenia stawów, leczeniu zapalenia błon surowiczych
Twardzina układowa	Rokowanie zależne od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych	Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych po zastosowaniu silnej immunosupresji; <b>metotreksat</b> stosuje się w leczeniu narządowo swoistym w przypadku zapalenia mięśni
Zapalenie skórno-mięśniowe	b.d.	GKS; <b>metotreksat</b> stosuje się w leczeniu skojarzonym z GKS
Sarkoidoza	b.d.	GKS- prednizon- początkowa dawka 20-40 mg/d, w przypadku poprawy 5-10mg/d; u chorych, którzy wymagają stałego leczenia prednizonem, i u których nie udało się zmniejszyć dawki do 10 mg/d należy doprowadzić do tego wprowadzając inny lek - najczęściej <b>metotreksat</b> , a w następnej kolejności azatioprynę, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inflixymab, adalimumab, pentoksyfiline, chlorochinę lub talidomid;
Stwardnienie rozsiane	Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia i niepewne	Terapia obejmuje m.in. leczenie modyfikujące przebieg choroby, w której stosuje się następujące środki: <ul style="list-style-type: none"> <li>leki pierwszego rzutu- klasyczne leki immunomodulujące, tj. interferon <math>\beta</math> i octan glatirameru,</li> <li>w szczególnych sytuacjach natalizumab oraz fingolimod,</li> <li>leki immunosupresyjne - mitoksantron, cyklofosamid, <b>metotreksat</b>, azatiopryna, nowe leki zarejestrowane w UE (w fazie badań/oczekujące na rejestrację): teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, daklizumab, rytuksymab</li> </ul>

Choroba	Rokowanie	Leczenie
Zapalenie tarczycy typu Hashimoto	Częsta trwała niedoczynność tarczycy	Brak leczenia przyczynowego, GKS, leki immunosupresyjne są nieskuteczne, leczenie substytucyjne L-T4
Zespół Sjögrena	Zależy od stosowanego leczenia; zagrożenie powstania chłoniaków, zmian zapalnych w poszczególnych układach i narządach	Ochrona narządu wzroku (sztuczne łzy, miękkie soczewki kontaktowe), preparaty sztucznej śliny, bezcukrowa guma do żucia, leki stymulujące gruczoły wydzielania zewnętrznego, elektrostymulacja, hydroksychlorina/chlorochina, leki immunosupresyjne, rytuksymab
Choroba Goodpasture'a choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej	Ostrą fazę przeżywa 60%-90% pacjentów; rokowanie jest gorsze w przypadku niewydolności nerek; 30%-50% pacjentów wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego	Hemodializy; plazmaferaza w skojarzeniu z GKS i cyklofosfamidem, leki immunosupresyjne
Autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka	b. d.	Immunosupresanty - nieskuteczne, w przypadku niedokrwistości suplementacja witaminy B12
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki	W krótkim okresie rokowanie jest dobre, tj. pacjenci reagują na leczenie, w innym przypadku - możliwość nawrotu, progresji przewlekłego zapalenia trzustki z powstaniem złożeń oraz rozwój niewydolności trzustki (może zwiększać ryzyko raka trzustki)	Kortykoterapia, w przypadku oporności stosuje się rytuksymab, nawroty leczy się GKS lub lekami immunomodulującymi
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Zależy od odpowiedzi na GKS; gorsze jest związane z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi i niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy; rozpoznanie przed rozwinięciem marskości wątroby –objawy kliniczne ustępują; u 30% chorych pomimo właściwego leczenia i remisji biochemicznej rozwija się marskość wątroby; odsetek przeżyć 10-letnich wśród leczonych >80%, 20-letnich < 50%	GKS - prednizolon lub prednizon, same lub z azatiopryną; alternatywą dla kortykoterapii doustnej może być budezonid
Małopłytkowość idiopatyczna	b. d.	GKS; immunoglobiny; leki immunosupresyjne tj.: cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu; rytuksymab; agoniści receptora trombopoetyny
Niedokrwistość autoimmunohemolityczna	Średni czas przeżycia- 15 lat; zakrzepica stanowi najczęstsza przyczynę zgonu	Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; suplementacja kwasu foliowego; leczenie farmakologiczne - leki immunosupresyjne i cystostatyczne, rytuksymab, plazmaferaza

[Źródło: Szczeklik 2015 i 2014]

KZN- kłębuszkowe zapalenie nerek

RZS- reumatoidalne zapalenia stawów

b.d.- brak danych

ANCA- przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów

GKS- glikokortykosteroidy

## Opinie ekspertów

Metotreksat w opinii konsultantów, od których Agencja otrzymała stanowiska w przedmiotowej sprawie, stosowany jest lub mógłby być w onkologii i chorobach autoimmunizacyjnych np. aktywne zmiany w jelitach, miastenia, zapalenie mięśni, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. CIDP), rzadziej zapalenie autoimmunologiczne mózgu oraz postać wtórna postępującego stwardnienia rozsianego, choroby pęcherzowe: pemfigoid i pęcherzyce, choroby autoimmunizacyjne tkanki łącznej, w tym twardzina układowa, twardzina ograniczona rozsiana i głęboka, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty skórny i układowy, atopowe zapalenie skóry, sarkoidoza, liszaj płaski, łupież czerwony mieszkowy, piodermia zgorzelinowa, livedoid vasculopathy, martwicze zapalenie naczyń, ziarniakowe choroby płuc, które nie są ujęte w ChPL Ebetrexatu lub Metexu.

**Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące zastosowania metotreksatu poza wskazaniami ChPL**

Ekspert	Opinie ekspertów
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>Reumatoidalne zapalenie stawów, tłuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, martwicze zapalenia naczyń i inne, sarkoidoza, ziarniakowe choroby płuc, tłuszczycza, toczeń rumieniowaty układowy.</i>
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<i>Metotreksat jest „starym” lekiem, stosowanym przede wszystkim w onkologii i leczeniu chorób autoimmunologicznych. W niższych dawkach, stosowanych w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jest lekiem immunosupresyjnym, modyfikującym przebieg choroby. Mimo, że jest zarejestrowany przez producentów do leczenia kilku chorób</i>

Ekspert	Opinie ekspertów
	<i>autoimmunologicznych u dorosłych i u dzieci, jego udowodnione skuteczność powoduje, że często jest lub mógłby być stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami. Dlatego uważam, że decyzję o jego zastosowaniu powinni podejmować lekarze specjaliści, np. reumatolodzy w oparciu o aktualne wytyczne międzynarodowe i polskie oraz aktualny stan konkretnego chorego. Wymienianie listy wskazań, w których lek może i powinien być refundowany stwarza ryzyko, iż część wskazań zostanie pominięta, a jeśli pojawią się nowe – chorzy będą zmuszeni do oczekiwania na kolejne zmiany decyzji.</i>
<b>Dr hab. n. med. Joanna Maj</b> Konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Choroby pęcherzowe: pemfigoid i pęcherzyce, choroby autoimmunizacyjne tkanki łącznej, w tym twardzina układowa, twardzina ograniczona rozsiana i głęboka, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty skórny i układowy, atopowe zapalenie skóry, sarkoidoza, liszaj płaski, łupież czerwony mieszkowy, piodermia zgorzeliowa, livedo waskulopatia.</i>
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła</b> Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii	<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna oporna na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami i środkami anty-TNF <math>\alpha</math>.</i>
<b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b> Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii	<i>W neurologii metotreksat jest stosowany w różnych zespołach chorobowych. Szczególnie są to choroby nerwowo mięśniowe takie jak miastenia, zapalenie mięśni, przewlekłe zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIOP), rzadziej w zapaleniu autoimmunologicznym mózgu oraz postaci marnie postępującej stwardnienia rozsianego.</i>

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Z komunikatów DGL dotyczących liczby wydanych opakowań leków wynika, iż w roku 2016 w okresie od stycznia do września wydano 24 801 opakowań Ebetrexatu i 51 665 opakowań Metexu w ramach refundacji. Ebetrexat sprzedawany jest w opakowaniach zawierających 1 ampułkę, a Metex 12 ampułek. Objętość ampułek różni się między opakowaniami. Z racji tego, że informacja o liczbie wydanych opakowań dotyczy leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a także wskazaniach off-label, oraz z uwagi na fakt, iż nie ma informacji na temat liczby wydawanych leków w konkretnych wskazaniach, nie ma możliwości oszacowania liczebności populacji wnioskowanej.

Analizując opinie konsultantów w dziedzinie gastroenterologii, reumatologii, immunologii, dermatologii oraz neurologii dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Agencji precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla przedmiotowej grupy leków jest trudne z uwagi na dużą liczbę jednostek chorobowych o podłożu autoimmunologicznym w których metotreksat może być stosowany.

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższej tabeli przedstawiono tylko opinię ekspertów (bez oszacowań Agencji) dot. oszacowań własnych.

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji

Ekspert	Opinie ekspertów	
	Metotreksat może być zastosowany we wskazaniach nieujętych w ChPL	Metotreksat jest obecnie stosowany we wskazaniach nieujętych w ChPL
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>Na reumatoidalne zapalenie stawów chorych jest około 230 000 (informacja oficjalna z NFZ); na łuszczycowe zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów choruje znacznie mniej osób. U większości z tych chorych metotreksat jest stosowany jako lek podstawowy. Również ma zastosowanie w reumatologii w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego, idiopatycznym zapaleniu mięśni i zapaleniu skórno-mięśniowym oraz w zapaleniu naczyń w tym zwłaszcza w martwiczych zapaleniach stawów.</i>	<i>Jak wyżej. Nie znam liczb, ale w reumatologii jest to najczęściej stosowany lek.</i>
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<i>Jako immunolog, nie zajmujący się leczeniem chorób autoimmunologicznych - nie mam takiej wiedzy.</i>	Jak poprzednio
<b>Dr hab. n. med. Joanna Maj</b> Konsultant krajowy w	<i>Szacuję leczoną populację na ok. 2 000 osób/rocznie</i>	Jak poprzednio

Ekspert	Opinie ekspertów	
	Metotreksat może być zastosowany we wskazaniach nieuwjętych w ChPL	Metotreksat jest obecnie stosowany we wskazaniach nieuwjętych w ChPL
dziedzinie dermatologii i wenerologii		
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii	<i>Ustalenie rocznej liczby chorych, u których metotreksat może być zastosowany we wskazaniach nieuwjętych w ChPL jest trudna. Własny szacunek to 1-2% wszystkich chorych na chorobę Leśniowskiego—Crohna wymagających leczenia szpitalnego.</i>	<i>Roczne liczebność populacji, w której metotreksat jest obecnie stosowany we wskazaniach nieuwjętych w ChPL, jest niemożliwa do określenia.</i>
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii	<i>ok. 400 chorych rocznie (własne dane szacunkowe)</i>	Jak poprzednio

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną methotrexatum – Ebetrexat i Metex, które należą do grupy immunosupresantów. Leki Ebetrexat i Metex są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziomem odpłatności jest ryczałt

Tabela 6. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych oraz zagadnienia rejestracyjne

Nazwa handlowa	Ebetrexat	Metex
<b>Refundowane opakowania</b>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 0,375 ml Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 0,5 ml Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 0,75 ml Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 1 ml Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 1,25 ml Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 1 amp.-strz.a 1,5 ml	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,15 ml Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,2 ml Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,3 ml Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,4 ml Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,5 ml Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml 12 amp.-strz. a 0,6 ml
<b>Kod ATC</b>	L01BA01	
<b>Substancja czynna</b>	methotrexatum	
<b>Droga podania</b>	Podskórnie, dożylnie, domięśniowo	
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych,</li> <li>– wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne,</li> <li>– ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,</li> <li>– wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca,</li> <li>– ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,</li> <li>– choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.</li> </ul>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Choroby autoimmunologiczne inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego	
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanymi jako leki przeciwmiechaniczne. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczyca, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem	
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Austria	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	7.10.2009 r.	15.06.2010 r.

[Źródło: ChPL Ebetrexat, ChPL Metex (ostatnia aktualizacja 29.05.2015 r.)]

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22966>; data dostępu: 15.12.2016,

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21728>; data dostępu: 15.12.2016.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie metotreksatu w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym było już przedmiotem oceny Agencji i Rady Przejrzystości:

- we wskazaniach pozarejestacyjnych (opinia Rady Przejrzystości z listopada 2013 r. i stycznia 2015 r.),
- w chorobach z autoregresji (opinia Rady Przejrzystości z lutego 2012 r.).

Pismem z dnia 9 lutego 2012 r. znak: MZ-PLR-460-14222-1/JA/12 MZ zleciło Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL m.in. w zakresie „**leków stosowanych w chorobach z autoagresji zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A oraz cyklofosfamid.**

Uwzględniając informacje zawarte w opracowaniu nr AOTM-OT-434-4/2012 Rada Przejrzystości wydała opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 wskazując na zasadność objęcia refundacją przedmiotowych technologii medycznych (uzupełnienie opinii Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 r.).

Dnia 6.03.2013 r. pismem znak MZ-PL-460-14444-33/GB/13 MZ przekazał Agencji zlecenie dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją dla produktów leczniczych zawierających **metotreksat we wskazaniu - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.** Rada Przejrzystości wydała opinię nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r., w której uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, **metotreksat**, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.

Pismem z dnia 18.12.2014 znak MZ-PL-4610-474/ISU/14 MZ zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone ChPL. Wśród produktów leczniczych Minister Zdrowia wymienił produkty zawierające **metotreksat – Ebetrexat i Metex we wskazaniu – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.** Rada Przejrzystości wydała opinię nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r., w której uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną - **metotreksat.**

Tabela 7. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia / Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.  Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012	metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A	W sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania <u>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków stosowanych w chorobach autoagresji.</u>	<b>Opinia pozytywna</b> <b>Uzasadnienie</b> Leki zawierające substancje czynne <b>metotreksat</b> , chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus	W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania <u>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u>	<b>Opinia pozytywna</b> <b>Uzasadnienie</b> Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Opinia oparta na odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz refundacyjnymi dla metotreksatu i chlorochiny.
Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015	Leki zawierające substancję czynną methotrexatum–Metex i Ebetrexat	W sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach <u>innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u>	<b>Opinia pozytywna</b> <b>Uzasadnienie</b> Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego, wykazującym działanie cytotoksyczne i immunomodulujące. Wykazuje on skuteczność w leczeniu szeregu schorzeń autoimmunizacyjnych i jest stosowany głównie u chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie kortykosteroidami. Jego skuteczność kliniczną w omawianych wskazaniach dokumentują liczne publikacje naukowe oraz przeglądy tych prac (np. Sakthisway 2014, Dassopoulos 2013, Pego-Reigosa 2013). Eksperti kliniczni podkreślają, że dane z piśmiennictwa wskazują na większą biodostępność podawanego podskórnym metotreksatu oraz bardziej przewidywalny profil stężenia leku w organizmie. Za istotną dla chorych uważają wygodę stosowania podskórnej formy leku.

[Źródło: Opracowanie AOTM-OT-434-34/2014]

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/Opinia\\_RP\\_6\\_2012.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_6_2012.pdf); (data dostępu 28.12.2016 r.),

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/U\\_17\\_199\\_RP\\_20120716\\_opinia\\_6\\_off\\_label\\_autoagresja\\_UZUPELNIENIE.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_17_199_RP_20120716_opinia_6_off_label_autoagresja_UZUPELNIENIE.pdf); (data dostępu 28.12.2016 r.),

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_35\\_544\\_131118\\_opinia\\_311\\_autoimmunizacyjne\\_dalsza\\_ref\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_544_131118_opinia_311_autoimmunizacyjne_dalsza_ref_off-label.pdf); (data dostępu 28.12.2016 r.),

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015\\_RP/Protokol\\_RP\\_02\\_2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015_RP/Protokol_RP_02_2015.pdf); (data dostępu 28.12.2016 r.).

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

W otrzymanych przez Agencję opiniach ekspertów wskazano, iż obecnie w Polsce u pacjentów z ocenianymi wskazaniami (w zależności od choroby o podłożu autoimmunologicznym) stosowane są:

- w chorobach reumatoidalnych: sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid, sole złota, leki biologiczne;
- w dermatologii i wenerologii: cyklosporyna A, azatiopryna, mykofenolat mofetylu.
- w gastroenterologii: aminosalicylany, glikokortykosteroidy
- w neurologii: sterydy, immunoglobuliny, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 8. Technologie alternatywne w opinii ekspertów

Ekspert	Opinie ekspertów w zakresie technologii medycznych stosowanych w chorobach autoimmunizacyjnych nieujętych w ChPL metotreksatu	
	Inne technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Najsukuteczniejsze technologie medyczne wśród stosowanych w Polsce
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>W leczeniu chorób zapalnych stawów stosowane są między innymi sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna, sole złota oraz leki biologiczne.</i>	<i>Wszystkie rekomendacje podają za najskuteczniejsze leczenie metotreksatem w skojarzeniu z lekami biologicznymi. Obecnie jest to terapia uważana za najskuteczniejszą.</i>
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<i>W mojej opinii metotreksat jest jedną z najtańszych opcji terapeutycznych i jeśli jest skuteczny i dobrze tolerowany, jego finansowanie we wszystkich wskazaniach pozarejestacyjnych nie powinno być poddawane wątpliwości. Natomiast brak skuteczności i/lub zła jego tolerancja powinny być punktem wyjścia do dostępu chorych do alternatywnych terapii, w tym leczenia biologicznego.</i>	<i>Różnorodność i bardzo indywidualny przebieg chorób autoimmunologicznych u poszczególnych chorych powoduje, że kwestia skuteczności preparatów jest trudna do rozstrzygnięcia. Stąd w pierwszej linii leczenia chorym aplikuje się najprostsze, najbezpieczniejsze i możliwie najtańsze leki. Przy braku skuteczności i/lub złej tolerancji dodaje się kolejne preparaty lub zmienia opcje terapeutyczną. W mojej opinii metotreksat w wielu chorobach autoimmunologicznych jest lekiem pierwszego lub drugiego wyboru. Jest też stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, np. onkologicznymi.</i>
<b>Dr hab. n. med. Joanna Maj</b> Konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Inne leki immunosupresyjne – przede wszystkim cyklosporyna A, azatiopryna, mykofenolat mofetylu</i>	<i>Cyklosporyna A</i>
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła</b> Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii	<i>Aminosalicylany (mesalazyna); glikokortykosteroidy</i>	<i>Najsukuteczniejsze są glikokortykosteroidy stosowane w szczególnych (nie wszystkich) sytuacjach klinicznych</i>
<b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b> Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii	<i>Sterydy, immunoglobuliny, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab)</i>	<i>Ponieważ nie było badań head to head trudno określić rzeczywistą skuteczność, bardziej liczy się profil bezpieczeństwa. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa metotreksat nie może być traktowany - wymiennie z cyklofosfamidem.</i>

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

Dodatkowo w przeprowadzonym przeglądzie rekomendacji klinicznych wskazuje się, że w ocenianych wskazaniach (z uwagi na 20 różnych jednostek chorobowych zostały one podzielone pod względem dziedzin medycyny) stosuje się m.in.:

- w chorobach reumatoidalnych: metotreksat, glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, metyloprednizolon, retinoid, dapson, inhibitory kalcyneuryny, takrolimus i pimekrolimus;
- w chorobach diabetologicznych: insulina, metformina, pramlintyd;
- w chorobach dermatologicznych: metotreksat, glikokortykosteroidy (w monoterapii lub politerapii), klobetazon, połączenie tetracykliny z witaminą PP, dapson, cyklofosfamid, rytuksymab, immunoglobuliny podawane dożylnie, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, doustne sterydy, rytuksymab, inhibitory kalcyneuryny, takrolimus i pimekrolimus, hydroksychlorochina, retinoidy, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy;
- w chorobach neurologicznych: pirydostygmina, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus), immunoglobuliny podawane dożylnie, beta-interferony, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, rytuksymab;
- w chorobach endokrynych: leki tyreostatyczne, lewotyroksyna (kobiety w ciąży), hydrokortyzon, octan kortyzonu, prednizolon, fludrokortyzon;
- w chorobach hematologicznych: deksametazon, prednizon, immunoglobuliny podawane dożylnie;
- w chorobach gastroenterologicznych: kwas 5-aminosalicylowy, glikokortykosteroidy, terapia anty-TNF w połączeniu z tiopuryną lub metotreksatem, wedolizumab, prednizolon wraz z włączoną azatiopryną, monoterapia azatiopryną (lub mykofenolanem mofetylu), cyklosporyny lub takrolimusu, infliksymab, metotreksat, cyklofosfamid, emilienty i leki przeciwhistaminowe, sekwestranty kwasu żółciowego

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 5 ekspertów klinicznych.

Szczegóły przekazanej opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych**

Ekspert	Argumenty		Stanowisko własne
	Za finansowaniem	Przeciw finansowaniu	
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>Powinien być bezwzględnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów, tłuszczowego zapalenie stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wszystkie krajowe Towarzystwa Naukowe oraz międzynarodowe takie jak EULAR i ACR w zalecają stosowanie metotreksatu w leczeniu wyżej wymienionych chorób. Jest to lek podstawowy w leczeniu tych chorób. Również jest niezbędny w leczeniu idiopatycznych zapaleń mięśni oraz tocznia rumieniowatego układuowego, a także zapaleń naczyń.</i>	<i>Nie znajduję argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych.</i>	<i>Od prawie 30 lat prowadzę leczenie metotretksatem chorych na wyżej wymienione choroby. Jest to lek niezmiernie skuteczny. Znane są dobrze zasady dawkowania, działania niepożądane. Ponad połowa chorych na zapalne choroby stawów stosuje ten w okresie dłuższym niż 5 lat. Skuteczność tego leku jest porównywalna z lekami biologicznymi blokującymi TNF alfa.</i>
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<i>Metotretksat jest lekiem od lat stosowanym w terapii chorób autoimmunologicznych. Jego największą zaletą jest niski koszt przy wysokiej długotrwałej skuteczności i wysokim profilu bezpieczeństwa dla wielu chorych. Dlatego, jeśli w opinii lekarzy nadzorujących leczenie chorych z chorobami autoimmunologicznymi preparat jest skuteczny i bezpieczny, to zapisy refundacyjne nie powinny ograniczać dostępu do takiej terapii. Natomiast brak skuteczności lub tolerancji leku powinien być punktem wyjścia do poszukiwania terapii alternatywnych (dołączenie innego preparatu lub zmiana leków).</i>	<i>Brak odpowiedzi</i>	<i>Zgodnie z przedstawioną powyżej opinią (patrz – argumenty za finansowaniem – przypis analityka) uważam, że metotretksat powinien być lekiem refundowanym we wszystkich wskazaniach, uzasadnionych merytorycznie. O jego zastosowaniu powinien decydować lekarz specjalista, który się chorym opiekuje, w oparciu o wytyczne międzynarodowe i polskie oraz aktualny stan chorego.</i>
<b>Dr hab. n. med. Joanna Maj</b> Konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Metotretksat w powyższych wskazaniach jest i był stosowany od wielu lat; stanowi często alternatywę dla innych terapii; jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.</i>	<i>Brak uzasadnienia</i>	<i>Na przełomie ostatnich 25 lat notuje się znaczny wzrost ilości wskazań do stosowania metotretksatu w chorobach zapalnych, w tym schorzeniach będących przedmiotem zainteresowania dermatologów. Prawidłowa kwalifikacja pacjenta, optymalny dobór dawki metotretksatu i przestrzeganie zasad monitorowania terapii pozwala na uzyskanie wysokiej skuteczności leku przy relatywnie niskim odsetku poważnych działań niepożądanych.</i>
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła</b> Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii	<i>Metotretksat powinien być refundowany ze środków publicznych, ponieważ indukuje i podtrzymuje remisję w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest lekiem względnie tanim, który nie zwiększa ryzyka rozwoju chłoniaka.</i>	<i>Z powodu: 1. domięśniowej lub podskórnej drogi podania; 2. niemożności stosowania leku w przypadku przewidywanej ciąży (dotyczy to także mężczyzn). 3. zastosowania w drugiej i trzeciej</i>	<i>Własne stanowisko co do refundacji jest jednoznacznie pozytywne.</i>

Ekspert	Argumenty		Stanowisko własne
		linii leczenia, 4. ryzyka działań niepożądanych ze strony wątroby, nerek i układu krwiotwórczego.	
<p><b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b> Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Metotreksat jest lekiem stosowanym od wielu lat, dzięki czemu lekarzom znana jest jego skuteczność, sposób monitorowania oraz ryzyko objawów niepożądanych. istotne znaczenie ma fakt, że lek może być podawany doustnie. Również aspekt ekonomiczny moim zdaniem odgrywa istotną rolę.</p>	<p>Nie widzę powodów które wskazywałyby, że nie powinien być finansowany.</p>	<p>Metotreksat jest lekiem stosowanym od dawna. Stosunkowo niedrogim, skutecznym, o znanym profilu bezpieczeństwa. W neurologii jest stosowany przede wszystkim w chorobach nerwowo-mięśniowych, których przyczyną są zaburzenia autoimmunologiczne: miastenia, zapalenie mięśni, CIDP. Czasami w stwardnieniu rozsianym w postaci wtórnie postępującej, gdy występują przeciwwskazania do podania mitoksantronu, ze względu na jego kardiotoxycywność. W ostatnim okresie u niektórych chorych z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu, przy nieskuteczności leczenia sterydami immunoglobulinami. Uważam zdecydowanie, że metotreksat powinien nadal być finansowany ze środków publicznych w wybranych chorobach neurologicznych. W podsumowaniu metotreksat ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa, relatywnie mało interakcji, jest dobrze tolerowany przez chorych. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa metotreksat nie może być traktowany wymiennie z cyklofosfamidem.</p>

CIDP - Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <https://scholar.google.pl/>
- Bazy PubMed oraz Embase
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-23.12.2016 r.

Nie odnaleziono nowych wytycznych postępowania klinicznego (tj. opublikowanych po 2014 r.) dla następujących chorób: autoimmunologicznego zapalenia błony śluzowej żołądka, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, zespołu Guillaina-Barrego, zespołu Goodpasture'a i bielactwa.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do 21 jednostek chorobowych związanych z chorobami autoimmunologicznymi, łącznie 35 rekomendacji.

We wskazaniach: cukrzyca typu I (3 rekomendacje); choroba Graversa-Basedova (1 rekomendacja); choroba Hasimoto (1 rekomendacja); choroba Addisona (2 rekomendacje); małopłytkowość (1 rekomendacja); stwardnienie rozsiane (1 rekomendacja); mikroskopowe zapalenie jelita grubego (1 rekomendacja), marskość wątroby (2 rekomendacje) odnaleziono wytyczne klinicznie nie wymieniają metotreksatu jako jednej z opcji terapeutycznych. Wskazuje się natomiast:

- cukrzyca typu I – insulinę (lub analogi insuliny w celu uniknięcia hipoglikemii), która stanowi podstawę leczenia, a terapia może być wspomagana metforminą lub pramlintydem;
- choroba Graversa-Basedova – leki z grupy tyreostatycznych i terapię radiojodem;
- choroba Hasimoto – u kobiet w ciąży zaleca się podanie lewotyroksyny;
- choroba Addisona - glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon, fludrokortyzon);
- małopłytkowość – deksametazon, prednizon lub immunoglobulinę podawaną dożylnie;
- stwardnienie rozsiane – beta-interferony, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimid oraz alemtuzumab i natalizumab;
- mikroskopowe zapalenie jelita grubego – doustnie budezonid niezależnie od tego czy jest to kolagenowe czy limfocytowe zapalenie, a w przypadku gdy zastosowane kortykosteroidy i immunomodulatory okazały się nieskuteczne zaleca się infliksymab i adalimumab;
- marskość wątroby - kwas ursodeoksycholowy, bezafibrat (u pacjentów, którzy wykazują suboptymalną odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy), kortykosteroidy, przeszczep wątroby – jako ostateczna opcja leczenia.

W przypadku pozostałych rekomendacji metotreksat jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych:

- wrzodziejące zapalenie jelit - odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, ale tylko 1 zaleca stosowanie immunosupresantów w tym metotreksatu jako jedną z opcji terapeutycznej, ale jedynie w ramach terapii łączonej z tiopurynami (monoterapia nie jest zalecana). W drugiej rekomendacji wskazano, że dowody na skuteczność metotreksatu są ograniczone. W odnalezionych wytycznych jako leczenie I linii zaleca się: kwas 5-aminosalicylowy, glikokortykosteroidy (jako II linia leczenia z łagodnym do umiarkowanego WZJG po niepowodzeniu terapii kwasem 5-aminosalicylowym) oraz wedolizumab;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby - odnaleziono 1 rekomendację kliniczną, która zaleca stosowanie metotreksatu (ale także cyklosporynę, takrolimus, infliksymab lub cyklofosfamid) jako jedną z opcji terapeutycznych jako alternatywną formę terapii w przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Pierwszą linią leczenia stanowi prednizon wraz z włączoną azatiopryną.

- pęcherzyca - odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które wymieniają stosowanie metotreksatu jako jedną z opcji terapeutycznych. W 2 rekomendacjach zaleca się podawanie metotreksatu w połączeniu z glikokortykosteroidami (w leczeniu uzupełniającym u pacjentów opornych na leczenie glikokortykosteroidami i w przypadku nawrotów), w jednej natomiast wśród alternatywnych metod terapii wymienia się metotreksat oraz połączenie tetracykliny z witaminą PP (klobetazol stanowi podstawę leczenia). Czwarta rekomendacja wskazuje, że metotreksat (a także rytuksymab, immunoglobuliny podawane dożylnie, immunoadorpcja, cyklofosfamid, dapson) stanowią drugą linię leczenia;
- zespół Sjögrena - odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, które zalecają stosowanie metotreksatu jako jedną z opcji terapeutycznych. Metotreksat jest rekomendowany do stosowania w przypadku gdy hydroksychlorochina stosowana jako pierwsza linia leczenia zapalnych bólów mięśniowo – szkieletowych okaże się nieskuteczna, lub jako leczenie uzupełniające do terapii hydroksychlorochiną.
- miastemia - odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, które zalecają stosowanie metotreksatu jako jedną z opcji terapeutycznych. Jeżeli terapia pirydostygminą okaże się nieskuteczna należy zastosować kortykosteroidy lub m.in. metotreksat jako lek z grupy leków immunosupresyjnych (pozostałe: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, rytuksymab). Zgodnie z brytyjską rekomendacją metotreksat nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży i podczas karmienia piersią.
- zapalenie mięśni - odnaleziono 1 rekomendację, która zaleca stosowanie metotreksatu u dzieci jako dodatkową terapię do kortykosteroidów, które stanowią jedną z opcji terapeutycznych. W przypadku niepowodzenia terapii zaleca się leczenie rytuksymabem;
- zapalenie dróg żółciowych – odnaleziono 1 rekomendację kliniczną, która wymienia m.in. metotreksat, jako lek który został przetestowany, bez żadnych widocznych i udowodnionych klinicznie korzyści ze stosowania lub poprawy parametrów biochemicznych wątroby. Zaleca się natomiast: emolienty (na zmiany skórne) i sekwestranty kwasu żółciowego;
- polimialgia - odnaleziono 1 rekomendację kliniczną, zgodnie z którą warunkowo rekomenduje się dodatkowe wczesne włączenie metotreksatu (podstawowe leczenie stanowi terapia glikokortykosteroidami), w szczególności u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu lub długotrwałym leczeniem, a także w przypadku czynników ryzyka, chorób współistniejących lub przyjmowania leków o podobnych, bardziej prawdopodobnych efektach ubocznych do glikokortykosteroidów;
- układowe zapalenie naczyń – odnaleziono 1 rekomendację kliniczną, która w celu remisji indukcji, zagrażającej jednemu narządowi lub życiu, zaleca leczenie glikokortykosteroidami wraz z cyklofosfamidami lub rytuksymabem, natomiast w sytuacji niezagrażającej narządom rekomenduje leczenie glikokortykosteroidami wraz z metotreksatem lub wraz z mykofenolanem mofetylu.
- zapalne choroby jelit – odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą postępowania wśród kobiet w ciąży. Zgodnie z treścią rekomendacji kobiety które przyjmowały 5-amilosalicylan, tiopuryny, leki anti-TNF powinny kontynuować terapię w ciąży, natomiast terapia metotreksatem powinna zostać przerwana;
- toczeń - odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, ale tylko 2 zalecają stosowanie metotreksatu jako II linię leczenia obok leczenia retinoidami i dapsonami. Metotreksat, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, retinoidy, talidomid i lenalidomid nie są rekomendowane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kortykosteroidy są podstawą leczenia we wszystkich typach toczenia, ale ich stosowanie jest ograniczone ze względu na efekty uboczne, takie jak atrofia i teleangiektazja. Niezależnie od stosowania innych środków należy rozważyć przyjmowanie leków przeciwmalarycznych;
- twardzina - odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, ale tylko jedna zaleca stosowanie metotreksatu przez pacjentów z twardziną układową lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych: mykofenolan mofetylu i cyklosporyna, jednak siła dowodów skuteczności dla tej rekomendacji jest słaba. Zmiany skórne mogą być leczone metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Innymi opcjami terapeutycznymi są cyklosporyna, doustne sterydy, rytuksymab. W przypadku drugiej rekomendacji wymienia się: blokery kanału wapniowego, antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory receptora serotoniny, alfa-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, azotany;
- młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe – odnaleziono 1 rekomendację, która zaleca stosowanie metotreksatu wraz z kortykosteroidami lub dożylną immunoglobulinę. W leczeniu stosuje się także mykofenolan mofetylu lub cyklosporynę.

Najważniejsze informacje dotyczące farmakoterapii wybranych chorób zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast opis siły zaleceń do odnalezionych rekomendacji przedstawiono w załączniku.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Cukrzyca typu I</b>		
USA	ADA 2016 <i>American Diabetes Association</i>	<p><b>Rekomendacja dotyczy standardów opieki medycznej w cukrzycy.</b>  <b>Wytyczne nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Większość pacjentów z cukrzycą typu I powinna być leczona za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (3-4 iniekcje dziennie: insulina bazowa i podawana do posiłków) lub ciągły podskórny wlew insuliny (A).</p> <p>Większość pacjentów powinna przyjmować analogi insuliny, w celu redukcji ryzyka powstania hipoglikemii (A).</p> <p>Pacjenci, którzy z sukcesem stosowali podskórne wlewy insuliny powinni je kontynuować również po 65 . r.ż. (E).</p> <p>Pacjenci po przeszczepie komórek wysp trzustkowych wymagają terapii immunosupresyjnej.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy zgłosili informacje o konflikcie interesów.</i></p>
Wielka Brytania	NICE 2015 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	<p><b>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia cukrzycy typu I u osób dorosłych.</b>  <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie insuliny. Można rozważyć dodatkowo podawanie metforminy, jeśli pacjent z cukrzycą typu I o BMI 25 kg/m<sup>2</sup> (23 kg/m<sup>2</sup> w przypadku pacjentów z południowej Azji) lub wyższym chce uzyskać lepszą kontrolę poziomu glukozy we krwi przy zmniejszeniu dawki podawanej insuliny.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
USA	ADA 2014 <i>American Diabetes Association</i>	<p><b>Rekomendacja dotyczy standardów opieki medycznej w cukrzycy.</b>  <b>Wytyczne nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Większość pacjentów z cukrzycą typu I powinna być leczona za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (3-4 iniekcje dziennie: insulina bazowa i podawana do posiłków) lub ciągły podskórny wlew insuliny (A).</p> <p>Większość pacjentów powinna przyjmować analogi insuliny, w celu redukcji ryzyka powstania hipoglikemii (A).</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Można rozważyć stosowanie u pacjentów pramlintydu jako terapii uzupełniającej do insuliny podawanej do posiłku u osób dorosłych z cukrzycą typu I, u których nie osiągnięto celów leczenia (B).</li> <li>- Dowody wskazują , iż dodatek metforminy do terapii insuliną może zredukować zapotrzebowanie na insulinę i poprawia kontrolę metaboliczną u pacjentów z nadwagą/otyłością i młodzieży ze złą kontrolą glukemii. Niezbędne jest przeprowadzenie większych przekrojowych badań (C).</li> <li>- Leki stosowane w cukrzycy typu 2 (agoniści GLP-1, inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT2) mogą być potencjalnie stosowane u pacjentów z cukrzycą typu I, jednakże wymagają dużych badań klinicznych przed zastosowaniem ich w populacji pacjentów z cukrzycą typu I (E)</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy zgłosili informacje o konflikcie interesów.</i></p>
<b>Choroba Gravesa-Basedova</b>		
Europa	ETA 2015 <i>European Thyroid Association</i>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia endogennej subklinicznej hipertyreozy.</b>  <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doustne leki tyreostaticzne powinny być lekami pierwszego wyboru u młodych osób z chorobą Gravesa-Basedova (GB) z 2 stopniem hipertyreozy (SHyper) (poziom TSH &lt;0,1 mIU/l) i u pacjentów powyżej 65. r.ż. z GB i 1 stopniem subklinicznej hipertyreozy (poziom TSH: 0,1-0,39 mIU/l), gdyż obserwowano remisję GB u 40-50% pacjentów po 12-18 mies. (1/+00). Terapia radiojodem powinna być rozważona u pacjentów nietolerujących leków doustnych, z nawrotem lub u chorych z chorobami serca (1/+00).</li> <li>- Pacjenci powyżej 65. r.ż. z GB, 2 stopniem SHyper i chorobami serca powinni być leczeni doustnymi lekami tyreostaticznymi lub radiojodem (1/+00).</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Brak konfliktu interesów autorów.</i></p>
<b>Choroba Hashimoto</b>		
Europa	ETA 2014 <i>European Thyroid Association</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia subklinicznej hipotyreozy u dzieci i kobiet w ciąży:</b>  <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b>  <b>Kobiety w ciąży</b></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Rekomendowanym sposobem leczenia kobiet w ciąży z hipotyreozą jest podawanie lewotyroksyny (1S).</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta po ostrożnej rozmowie z rodzicami dziecka na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia. Obecnie brak jest wystarczających dowodów dla rekomendowania terapii u większości dzieci z subkliniczną hipotyreozą, u których poziom TSH jest niższy niż 10 mU/l, i u których poziom TT<sub>4</sub>/FT<sub>4</sub> jest prawidłowy (2W).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania.</i></p>
<b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG)</b>		
Kanada	<p><b>TUCCG 2015</b> <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia wrzodzącego zapalenia jelita grubego u pacjentów niehospitalizowanych.</b></p> <p><b>W wytycznych wymieniany jest metotreksat.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kwas 5-aminosalicylowy – I linia terapii u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego WZJG (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody);</li> <li>- glikokortykosteroidy – I linia leczenia u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (silna rekomendacja, średniej jakości dowody) i II linia leczenia u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego WZJG po niepowodzeniu terapii kwasem 5-aminosalicylowym (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody);</li> <li>- immunosupresanty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie <b>metotreksatu w monoterapii dla uzyskania i utrzymania remisji nie jest zalecane</b> (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody dla uzyskania i bardzo niskiej jakości dowody dla utrzymania remisji),</li> <li>• stosowanie <b>tiopuryn w monoterapii dla uzyskania remisji nie jest zalecane</b> (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody);</li> </ul> </li> <li>- terapia anty-TNF zalecana jest u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na tiopuryny lub glikokortykosteroidy (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). Przy rozpoczęciu terapii anty-TNF rekomenduje się terapię złożoną z tiopurynami lub <b>metotreksatem</b> w celu osiągnięcia remisji. Stosowanie anty-TNF w monoterapii nie jest zalecane (silna rekomendacja, średniej jakości dowody dla azatiopryny i bardzo niskiej jakości dowody dla metotreksatu);</li> <li>- wytyczne wymieniają również wedolizumab.</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów w wytycznych została oceniona w skali GRADE</i></p> <p><i>Źródło finansowania: AbbVie Canada, Actavis Speciality Pharmaceuticals, Forest Laboratories Canada, Janssen, Shire Pharma Canada ULC, Takeda Canada i the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Autorzy zgłosili konflikty interesów.</i></p>
Nowa Zelandia	<p><b>NZSG 2015</b> <i>New Zealand Society of Gastroenterology</i></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia wrzodzącego zapalenia jelita</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Jeśli immunosupresja jest nieskuteczna w leczeniu łagodnego i umiarkowanego przebiegu choroby, to główną opcję terapeutyczną stanowi terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> i kolektomia.</p> <p>Inne terapie immunosupresyjne nie wykazują takiej samej skuteczności jak terapia anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Dowody na skuteczność metotreksatu są ograniczone. Dowody na skuteczność takrolimusu są potwierdzone w niewielu badaniach.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Zgłoszone konflikty interesów.</i></p>
<b>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby</b>		
Europa	<p><b>EASL 2015</b> <i>European Association for the Study of the Liver</i></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w zapaleniu wątroby.</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Pierwszą linią leczenia jest prednizon wraz z włączoną azatiopryną. (II-2)</p> <p>Pacjenci z ostrym zapaleniem wątroby powinni być leczeni kortykosteroidami tak szybko, jak to możliwe, w przypadku braku poprawy powinni być poddani transplantacji. (II-2)</p> <p>Celem leczenia podtrzymującego powinna być monoterapia azatiopryną (lub mykofenolanem mofetylu) bez kortykosteroidów. (II-2)</p> <p>U pacjentów wymagających długotrwałego leczenia z użyciem wysokich dawek kortykosteroidów, leczenie konwencjonalne powinno być zoptymalizowane (np. wysokie dawki prednizonu w połączeniu z azatiopryną). Alternatywą dla tego leczenia jest przyjmowanie cyklosporyny lub takrolimusu, infliksymabu, <b>metotreksatu</b>, lub cyklofosfamidu. Względna skuteczność leczenia drugiej linii nie było badana w próbach klinicznych, dlatego te leki powinny być stosowane po konsultacji ze specjalistą (II-3)</p> <p>U pacjentów z niepełną odpowiedzią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmujących budesonid, powinno się rozważyć zastąpienie go prednizonem</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		(początkowo >20 mg/dzień) (III), <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmujących azatioprynę i prednizolon można spróbować zwiększyć dawkę azatiopryny do 2 mg/kg/dzień i dawkę prednizolonu do 5-10 mg/dzień oraz powtórzyć biopsję wątroby po 12-18 miesiącach (II-3),</li> </ul> <i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i>
<b>Choroba Addisona</b>		
USA	ESCP 2015 <i>Endocrine Society Clinical Practice</i>	<b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia pierwotnej niewydolności nadnerczy.</b> <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b> Zaleca się leczenie glikokortykosteroidami u wszystkich pacjentów z potwierdzoną chorobą Addisona. Zaleca się używanie hydrokortyzonu lub octanu kortyzonu (20-35 mg) w dwóch lub trzech podzielonych dawkach doustnych na dzień. Jako alternatywę dla hydrokortyzonu, zaleca się prednizolon (3-5 mg / dzień). Nie rekomenduje się deksametazonu ze względu na ryzyko wystąpienia efektów ubocznych - zespołu Cushinga. <i>Źródło finansowania: brak informacji. Zgłoszono konflikt interesów autorów.</i>
Europa	JIM 2013 <i>Internal Medicine</i>	<b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia pierwotnej niewydolności nadnerczy.</b> <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b> Większość dorosłych pacjentów z pierwotną niewydolnością nadnerczy powinna przyjmować 15-25 mg hydrokortyzonu (18,75-31,25 mg octanu kortyzonu) na dobę w dwóch dawkach, a dzieci 6-10 mg/m <sup>2</sup> ciała. Większość pacjentów powinna przyjmować 50-200 µg fludrokortyzonu w pojedynczej dziennej dawce. Młodzi pacjenci mogą przyjmować większe dawki. <i>Źródło finansowania: brak informacji na temat zewnętrznego źródła finansowania</i> <i>Zgłoszono konflikt interesów autorów</i>
<b>Pęcherzyca</b>		
Polska	PTD 2016 <i>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</i>	<b>Rekomendacje dotyczą leczenia pemfigoidu.</b> <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b> Obecnie najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym leczeniem jest klobetazol w kremie stosowany jako monoterapia na całe ciało. Do alternatywnych metod terapii pemfigoidu należą <b>metotreksat</b> , połączenie tetracykliny z witaminą PP, natomiast prednizon, zwłaszcza w dużych dawkach (> 0,5 mg/kg m.c.) jest przeciwwskazany u osób starszych z obciążeniami internistycznymi. <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów autorów: brak informacji..</i>
Europa	EDF I EADV 2015 <i>European Dermatology Forum i European Academy of Dermatology and Venerology</i>	<b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia pęcherzyca.</b> <b>W wytycznych wymieniany jest metotreksat jako jedna z dostępnych opcji w trzeciej linii leczenia.</b> Trzecia linia terapii (w nawrotowej chorobie lub w przypadku przeciwwskazań do terapii immunosupresantami) (w treści wytycznych (Tabela nr 2) wskazano, iż jest to druga linia terapii pomocniczej (ang. <i>adjuvant</i> )): <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rytuksymab,</li> <li>2) immunoglobuliny podawane dożylnie,</li> <li>3) immunoadsorpcja,</li> <li>4) cyklofosfamid,</li> <li>5) dapson,</li> <li>6) <b>metotreksat</b> – 10/20 mg/tydzień (niezbędna substytucja kwasu foliowego w dawce 5-15 mg następnego dnia).</li> </ol> <i>Źródło finansowania: częściowo przez European Dermatology Forum. Autorzy zgłosili konflikt interesów.</i>
Niemcy	AWMF 2015 <i>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>	<b>Wytyczne leczenia pęcherzyca zwykłej, pęcherzyca liściastej i pemfigoidu pęcherzowego.</b> <b>W wytycznych wymieniany jest metotreksat.</b> - Leczenie pęcherzyca zwykłej i liściastej Rekomendowaną terapią jest podawanie glikokortykosteroidów (systemowo) w połączeniu z azatiopryną, mykofenolatem mofetylu, kwasem mykofenolowym. Jako terapie, która mogą być rekomendowane wskazuje się połączenie glikokortykosteroidów stosowanych w połączeniu z cyklofosfamidem, <b>metotreksatem</b> (10-25 mg raz w tygodniu u dorosłych i 10/15 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała u dzieci) lub dapsonem. Jako terapie stosowane w oporności na leczenie wymieniane są: rytuksymab, dożylna terapia



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>immunoglobulinami, immunoadsorpcja.</p> <p>- Leczenie pemfigoidu pęcherzowego</p> <p>Terapię ogólnoustrojową rozpoczyna się od podawania prednizolonu w dawce 0,5 mg/kg lub jego odpowiednika.</p> <p>Jako terapie alternatywne, które mogą być rekomendowane w monoterapii lub jako terapia uzupełniająca leczenie gl kokortykosteroidami wytyczne wymieniają: azatioprynę, dapson, doksycylinę, <b>metotreksat</b> (do 20 mg/ tydzień u dorosłych 10/15 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała u dzieci) (jako terapia uzupełniająca lub ogólnoustrojowa monoterapia), mykofenolat mofetylu.</p> <p>Jako terapie stosowane w oporności na leczenie wymieniane są: rytuksymab, dożylna terapia immunoglobulinami, immunoadsorpcja lub cyklofosfamid, przeciwciała monoklonalne Ig-E.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
Japonia	<b>JDA 2014</b> <b>Japanese Dermatological Association</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pęcherzycy.</b></p> <p><b>W wytycznych wymieniany jest metotreksat.</b></p> <p>Niskie i średnie dawki metotreksatu są przydatne w celu zmniejszenia dawki gl kokortykosteroidów (siła rekomendacji C1).</p> <p>W wytycznych wskazano, iż <b>metotreksat</b> może być przydatny w leczeniu uzupełniającym u pacjentów opornych na leczenie glikokortykosteroidami i w przypadku nawrotów.</p> <p><i>Źródło finansowania: grant Ministerstwa Zdrowia Pracy i Opieki Społecznej Japonii.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak konfliktu.</i></p>
<b>Zespół Sjögrena</b>		
USA	<b>ACR 2016</b> <b>American College of Rheumatology</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia reumatologicznych objawów zespołu Sjögrena</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> nie powinny być stosowane do leczenia objawów suchości u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena.</p> <p>Rytuksymab może być opcją terapeutyczną u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z zespołem suchości oka, u których konwencjonalne metody leczenia, w tym miejscowe środki nawilżające, zastępcze preparaty wydzielnicze, środki przeciwzapalne, immunomodulatory, okluzja oka okazały się niewystarczające,</li> <li>• z kserostomią, u których występuje resztkowa produkcja śliny, stwierdzono uszkodzenie jamy ustnej, a konwencjonalne sposoby leczenia - miejscowe środki nawilżające, zastępcze preparaty wydzielnicze okazały się nieskuteczne,</li> <li>• u których występują jakikolwiek z następujących objawów: zapalenie naczyń, z lub bez krioglobulinemią, ciężkie obrzęki ślinianek, zapalenia stawów, choroby płuc i neuropatia obwodowa, szczególnie <i>mononeuritis multiplex</i>.</li> </ul> <p>Hydroksychlorochina w niektórych przypadkach może być rozważona jako opcja terapeutyczna zmniejszająca uczucie przemęczenia towarzyszące zespołowi Sjögrena.</p> <p>W leczeniu zmęczenia towarzyszącemu zespołowi Sjögrena nie są rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>: etanercept i infliksymab,</li> <li>• anakinra, abatacept, belimumab i epratuzumab ze względu na niewystarczające dane kliniczne.</li> </ul> <p>Hydroksychlorochina powinna być stosowana jako pierwsza linia leczenia zapalnych bólów mięśniowo-szkieletowych. W przypadku, gdy hydroksychlorochina okaże się nieskuteczna należy rozważyć sam <b>metotreksat</b>. W przypadku, gdy terapia dalej będzie nieskuteczna należy rozważyć hydroksychlorochinę wraz z <b>metotreksatem</b>. W przypadku niepowodzenia terapii należy rozważyć kortykosteroidy, w następnej kolejności: leflunomid, sulfasalazynę, azatioprynę, cyklosporynę.</p> <p><i>Jakość dowodów w wytycznych została oceniona w skali GRADE.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji na temat zewnętrznych źródeł finansowania. Brak konfliktu interesów odnotowano u ponad 51% autorów.</i></p>
Europa	<b>JIM 2013</b> <b>Internal Medicine</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Sjögrena</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat w przypadku leczenia bólu mięśniowo-szkieletowego.</b></p> <p>Leczenie bólu mięśniowo-szkieletowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszą linią leczenia jest hydroksychlorochina (siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• jeśli hydroksychlorochina okaże się nieskuteczna należy zastosować sam <b>metotreksat</b> (siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• jeśli hydroksychlorochina lub metotreksat stosowane osobno okażą się nieskuteczne należy zastosować hydroksychlorochinę z <b>metotreksatem</b> (siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• jeżeli hydroksychlorochina z <b>metotreksatem</b> są nieskuteczne należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce 15 mg/dzień lub mniejszej przez 1 miesiąc lub</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>krócej (siła rekomendacji: silna),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku dłuższej terapii (&gt;1 miesiąc) kortykosteroidami należy włączyć do terapii leki pozwalające na zmniejszenie dawki kortykosteroidów (ang. <i>steroid-sparing agent</i>) (siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• jeśli hydroksychlorochina i metotreksat stosowane razem lub osobno, a także krótka terapia kortykosteroidami okażą się nieskuteczne należy rozważyć stosowanie kolejno: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leflunomidu (siła rekomendacji: słaba),</li> <li>○ sulfasalazyny (siła rekomendacji: słaba),</li> <li>○ azatiopryny (siła rekomendacji: słaba),</li> <li>○ cyklosporyny (siła rekomendacji: słaba).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji na temat zewnętrznych źródeł finansowania. Zgłoszono konflikty interesów autorów</i></p>
<b>Małopłytkowość</b>		
Kanada	CCM 2013 <i>Cancer Care Manitoba</i>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia małopłytkowości</b> <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Pacjentom, u których poziom płytek nie jest niższy niż 20-30 x 10<sup>9</sup>/L rekomenduje się stosowanie doustnie deksametazonu w dawce 40 mg przez 4 dni (IIa). Prednizon może być stosowany u pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek deksametazonu (IIb). Dożylna immunoglobina 1g/kg (IIa) i dożylna immunoglobina anty-D 50-75 µg/kg (Ib) są rekomendowane dla pacjentów wymagających chwilowego podwyższenia liczby płytek lub nietolerujących sterydów.</p> <p><i>Skala oceny dowodów i rekomendacji wg metody CEBM (ang. Centre for Evidence Based Medicine) Uniwersytetu w Oksfordzie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Brak konfliktu interesów autorów.</i></p>
<b>Miastenia</b>		
USA	MGFA 2016 <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w miastenii</b> <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Pirydostygmina powinna być stosowana w ramach leczenia początkowego u większości pacjentów. Jeżeli pirydostygmina okaże się nieskuteczna należy stosować kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne tj.: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, <b>metotreksat</b> i takrolimus. Niesteroïdowe leki immunosupresyjne powinny być stosowane jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Niesteroïdowe leki immunosupresyjne w połączeniu z kortykosteroidami powinny być stosowane jeżeli istnieje wysokie ryzyko efektów ubocznych.</p> <p><i>Źródło finansowania: środki własne. Zgłoszono konflikty interesów autorów</i></p>
Wielka Brytania	ABN 2015 <i>Association of British Neurologists</i>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w miastenii, w tym miastenii ocznej</b> <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat</b></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie pirydostygminy, a jeśli jest ona nieskuteczna to prednizolonu. Jeżeli po odstawieniu prednizolonu nastąpią nawroty należy rozważyć leki immunosupresyjne. U pacjentów poniżej 45 roku życia, u których w surowicy stwierdzono udział przeciwciał ACh-R zaleca się tymektomię (Wytyczne odnoszą się także do miastenii ocznej).</p> <p>Leki immunosupresyjne należy rozważyć u pacjentów, u których występują skutki uboczne spowodowane niskimi dawkami prednizolonu.</p> <p>Wśród leków immunosupresyjnych wytyczne wymieniają: azatioprynę, a następnie, jeśli jest nieskuteczna mykofenolan mofetylu, <b>metotreksat</b>, cyklosporynę i rytuksymab. W wytycznych zawarto informację, że <b>metotreksat</b> jest teratogeny i w związku z tym należy stosować antykoncepcję przynajmniej do trzech miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania metotreksatu. <b>Metotreksat</b> jest niebezpieczny dla kobiet w ciąży i przy karmieniu piersią.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Brak konfliktu interesów autorów.</i></p>
Europa	EFNS 2014 <i>European Federation of Neurological Societies</i>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w miastenii ocznej</b> <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat</b></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od pirydostygminy, a jeśli jest ona nieskuteczna to należy przyjmować doustne kortykosteroidy co drugi dzień (C).</p> <p>Jeżeli leczenie steroidami nie przynosi efektów lub konieczne jest zwiększenie dawki sterydów, należy rozpocząć przyjmowanie leków pozwalających na zmniejszenie dawki kortykosteroidów (ang. <i>steroid-sparing agent</i>), w tym azatioprynę. (C) Wytyczne wymieniają także mykofenolan mofetylu, cyklosporynę (IV), takrolimus (III) oraz <b>metotreksat</b> (III).</p> <p>Jeżeli miastenia związana jest z grasiczakiem należy rozważyć tymektomię.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<i>Źródło finansowania: brak informacji. Brak konfliktu interesów autorów.</i>
<b>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)</b>		
Hiszpania	SMCG 2015 <i>Spanish Microscopic Colitis Group</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą problematyki mikroskopowego zapalenia jelita grubego</b>  <b>Rekomendacje nie zalecają metotreksatu w ramach utrzymania remisji MZJG</b></p> <p>Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) powinni przyjmować doustnie budezonid, niezależnie od tego czy jest to kolagenowe czy limfocytowe zapalenie.</p> <p>Doustna mesalazyna nie jest rekomendowana u pacjentów z kolagenowym MZJG. Nie ma także dowodów, aby mogła być stosowana w leczeniu pacjentów z limfocytowym MZJG.</p> <p>Infl ksymba i adalimumab są rekomendowane jako alternatywa dla kolektomii u pacjentów, o ostrym przebiegu choroby, u których kortykosteroidy i immunomodulatory okazały się nieskuteczne.</p> <p>Wytyczne wymieniają loperamid, cholestyraminę, oktetryd.</p> <p>Nie zaleca się stosowania antybiotyku w ramach leczenia MZJG oraz probiotyków w ramach utrzymania remisji.</p> <p>Należy stosować azatioprynę u pacjentów zależnych od kortykosteroidów oraz u tych, u których kortykosteroidy okazały się nieskuteczne.</p> <p>Nie rekomenduje się metotreksatu w ramach utrzymania remisji MZJG.</p> <p><i>Skala oceny dowodów i rekomendacji wg metody GRADE.</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji. Brak konfliktu interesów autorów.</i></p>
<b>Zapalenie mięśni</b>		
Niemcy	DDG 2014 <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą problematyki zapalenia mięśni</b>  <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat</b></p> <p>Kortykosteroidy są jedną z opcji terapeutycznych.</p> <p>Często wymagana jest dodatkowo terapia lekami immunosupresyjnymi (azatiopryną, u dzieci <b>metotreksatem</b>).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii uzasadnione jest użycie dożylnie immunoglobuliny.</p> <p>Korzyści z zastosowania rytuksymabu nie zostały jeszcze ustalone.</p> <p>Powyższe terapie nie zawsze pomagają w przypadku zmian skórnych. Należy wtedy zastosować miejscowe kortykosteroidy, a czasem również inhibitory kalcyneuryny.</p> <p>Terapie ogólnoustrojowe są skuteczne również w przypadku stosowania środków przeciwmalarycznych, metotrekstau, kortykosteroidów.</p> <p>Dożylnie podawana immunoglobulina oraz rytuksymab mogą być pomocne.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji w dokumencie.</i>  <i>Konflikt interesów autorów: brak informacji w dokumencie.</i></p>
<b>Toczeń rumieniowy</b>		
USA	ACR 2015 <i>American College of Rheumatology</i>	<p><b>Systematyczny przegląd wytycznych dotyczy diagnozowania, monitorowania i leczenia układowego tocznia rumieniowego</b>  <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat</b></p> <p>Wytyczne wymieniają takie leki jak: leki przeciwmalaryczne, kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p>Terapia wspomagająca obejmuje suplementację witaminy D i wapnia u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy w celu zapobiegania osteoporozie. Rekomenduje się także leki na nadciśnienie oraz statyny.</p> <p>Artretyzm, który jest jednym z objawów tocznia, leczy się za pomocą kortykosteroidów, leków przeciwmalarycznych, azatiopryny i <b>metotreksatu</b>.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji w dokumencie.</i>  <i>Konflikt interesów autorów: brak informacji w dokumencie.</i></p>
Szwecja	KIS 2014 <i>Karolinska Institutet, Stockholm</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia celowanego w toczniu rumieniowatym.</b>  <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Przynajmniej 3-letnia terapia lekami immunosupresyjnymi jest zalecana w przypadku toczniowego zapalenia nerek.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy dążyć do najniższej możliwej dawki kortykosteroidów i jeżeli to możliwe należy je odstawić.</p> <p>Niezależnie od stosowania innych środków należy rozważyć przyjmowanie leków przeciwmalarycznych.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Leczenie wspomagające immunomodulację powinno zostać rozważone.  <i>Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Konflikt interesów autorów: brak informacji w dokumencie.</i></p>
Europa	<p><b>EDF 2016</b>  <b>European Dermatology Forum</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia toczenia rumieniowatego skórno</b>  <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat</b></p> <p>Kortykosteroidy są podstawą leczenia we wszystkich typach toczenia, ale ich stosowanie jest ograniczone ze względu na efekty uboczne, takie jak atrofia i teleangiektazja.</p> <p>Bezpieczną i skuteczną alternatywą miejscowego leczenia są miejscowe inhibitory kalcyneuryny, takrolimus i pimekrolimus.</p> <p>Niezależnie od podtypu choroby leki przeciwmalaryczne, takie jak hydroksychlorochina lub chlorochina, stanowią pierwszą linię leczenia szpecących objawów skórnych oraz zapobiegają chorobie układowej.</p> <p>Układowe kortykosteroidy można dodatkowo zastosować u pacjentów z silnymi zmianami skórnymi, ale czas stosowania powinien być ograniczony ze względu na skutki uboczne.</p> <p>Drugą linię leczenia stanowią: <b>metotreksat</b>, retinoidy i dapson.</p> <p>Trzecią linię leczenia stanowią: mykofenolan mofetylu i kwas mykofenolowy.</p> <p>Leki biologiczne, takie jak belimumabu lub sirukumab są obiecującymi możliwościami terapeutycznymi, ale ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania muszą być nadal oceniane w badaniach.</p> <p><b>Metotreksat</b>, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, retinoidy, talidomid i lenalidomid nie są rekomendowane u kobiet w wieku rozrodczym bez stosowania antykoncepcji.</p> <p><i>Źródło finansowania: European Academy of Dermatology and Venereology.</i>  <i>Konflikt interesów autorów: brak informacji w dokumencie.</i></p>
<b>Stwardnienie rozsiane</b>		
Wielka Brytania	<p><b>ABN 2015</b>  <b>Association of British Neurologists</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego.</b>  <b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Stosowane leki można podzielić na dwie klasy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o umiarkowanej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ beta-interferony (w tym "pegylowany" β-interferon),</li> <li>○ octan glatirameru,</li> <li>○ teryflunomid,</li> <li>○ fumaran dimetylu,</li> <li>○ fingolimod,</li> </ul> </li> <li>• leki o wysokiej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ alemtuzumab,</li> <li>○ natalizumab.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: wsparcie finansowe z różnych źródeł, w tym firm farmaceutycznych.</i>  <i>Zgłoszono konflikt interesów autorów.</i></p>
<b>Twardzina układowa</b>		
Wielka Brytania	<p><b>BSR 2016,</b>  <b>BHPR 2016,</b>  <b>The British Society of Rheumatology,</b>  <b>British Health Professional of Rheumatology</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia twardziny układowej.</b>  <b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Pacjenci z twardziną układową powinni przyjmować leki immunosupresyjne tj. <b>metotreksat</b>, mykofenolan mofetylu i cyklosporyna (III/C), jednak siła dowodów skuteczności jest słaba. Pacjenci mogą być potem kandydatami do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</p> <p>D-penicylamina nie jest rekomendowana. (IIa/C)</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego może zostać przeprowadzony w niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy istnieje ryzyko poważnego uszkodzenia narządów, toksyczności leczenia. (IIa/C)</p> <p>Zmiany skórne mogą być leczone <b>metotreksatem</b> (II,B) lub mykofenolanem mofetylu (III, C). Innymi opcjami terapeutycznymi są cyklosporyna (III,C), doustne sterydy (III, C), rytuksymab (III, C).</p> <p>Azatiopryna lub mykofenolan mofetylu powinny być rozważone po zastosowaniu cyklosporyny w celu zmniejszenia uszkodzeń skóry lub polepszenia funkcji oddechowej (III, C).</p> <p><i>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i>  <i>Odnotowano konflikty interesów autorów.</i></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	SSG 2015 <i>Scleroderma Study Group</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia waskulopatii w twardzinie układowej.</b></p> <p><b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Wśród stosowanych leków wymieniono: blokery kanału wapniowego, antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory receptora serotoniny, alfa-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, azotany.</p> <p>Dodatkowo stosuje się terapię przeciwplatek i statyny</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii stosuje się prostanoid (ang. refractory IV prostanoid).</p> <p>W przypadku dalszego niepowodzenia stosuje się fosfodiesterazę typu 5.</p> <p><i>Analiza finansowana z zewnętrznych źródeł, w tym firm farmaceutycznych.</i></p> <p><i>Odnotowano konflikty interesów autorów.</i></p>
<b>Zapalenie dróg żółciowych</b>		
USA	ACG 2015 <i>American College of Gastroenterology</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia zapalenia dróg żółciowych.</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p><b>Metotreksat</b> jest wymieniony w artykule wraz z innymi lekami, które zostały przetestowane, bez żadnych widocznych i udowodnionych klinicznie korzyści ze stosowania lub poprawy parametrów biochemicznych wątroby.</p> <p>Rekomendowany jest przeszczep wątroby.</p> <p>Wśród stosowanych środków wymienione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• emolienty i leki przeciwhistaminowe w przypadku leczenia łagodnego świądu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów),</li> <li>• sekwestranty kwasu żółciowego tj., cholestyramina powinny być stosowane u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem dróg żółciowych w celu złagodzenia objawów świądu; w przypadku nieskuteczności lub niskiej tolerancji cholestyraminy leczenie drugiej linii obejmuje ryfampicynę i naltrekson (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</li> </ul> <p><i>Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Odnotowano konflikty interesów autorów.</i></p>
<b>Zapalne choroby jelit</b>		
Kanada	TCS 2016 <i>The Toronto Consensus, Statement</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia zapalenia jelit u kobiet w ciąży</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Kobiety przyjmujące 5-amilosalicylan, tiopuryny, leki anti-TNF powinny kontynuować terapię w ciąży.</p> <p>Przerwanie terapii anti-TNF lub przejście z terapii skojarzonej do monoterapii może mieć miejsce tylko w wybranych przypadkach, u pacjentek niskiego ryzyka.</p> <p>Kobiety w ciąży z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby przyjmujące 5-amilosalicylan, tiopuryny powinny zastosować kortykosteroidy lub terapię anti-TNF, a które są odporne na kortykosteroidy terapię anti-TNF.</p> <p>Stosowane leki nie powinny wpływać na decyzję o karmieniu piersią z wyjątkiem <b>metotreksatu</b>.</p> <p><i>Rekomendacja powstała przy wsparciu środków Janssen Inc. and Shire Canada.</i></p> <p><i>Konflikt interesów autorów: brak informacji w dokumencie.</i></p>
<b>Polimialgia reumatyczna</b>		
Europa, Ameryka	ELAR 2015, ACR 2015 <i>European League Against Rheumatism, American College of Rheumatology</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia polimialgii reumatycznej</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>Silnie rekomenduje się stosowanie glikosteroidów zamiast niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z wyjątkiem krótkiego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych, jeśli ból związany jest z innymi czynnikami.</p> <p>Warunkowo zaleca się rozważenie domięśniowego podawania (i.m.) metyloprednizolonu jako alternatywy dla doustnych glikosteroidów.</p> <p>Warunkowo rekomenduje się dodatkowe wczesne włączenie <b>metotreksatu</b>, w szczególności u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu lub długotrwałym leczeniem, a także w przypadku czynników ryzyka, chorób współistniejących lub przyjmowania leków o podobnych, bardziej prawdopodobnych efektach ubocznych do glikosteroidów.</p> <p><b>Metotreksat</b> może być stosowany również podczas obserwacji u pacjentów z nawrotem, bez znaczącej reakcji na glikosteroidy lub u których występują działania niepożądane związane z glikosteroidami.</p> <p>Silnie nie rekomenduje się środków anti-TNF.</p> <p><i>Wytyczne ocenione w skali GRADE.</i></p> <p><i>Brak informacji o zewnętrznych źródłach finansowania. Odnotowano konflikty interesów autorów.</i></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Układowe zapalenia naczyń</b>		
Europa, Ameryka	ELAR 2016 <i>European League Against Rheumatism,</i>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia układowego zapalenia naczyń.</b></p> <p><b>Rekomendacje wymieniają metotreksat.</b></p> <p>W celu remisji indukcyjnej, zagrażającej jednemu narządowi lub życiu, rekomenduje się leczenie glikokortykosteroidami wraz z cyklofosfamidami lub rytuksymabem</p> <p>W celu remisji indukcyjnej, niezagrażającej narządom rekomenduje się leczenie glikosteroidami wraz z <b>metotreksatem</b> lub wraz z mykofenolanem mofetylu.</p> <p>W przypadku poważnego nawrotu, zagrażającemu narządom lub życiu rekomenduje się leczenie glikosteroidami wraz z cyklofosfamidami lub rytuksymabem.</p> <p>W celu podtrzymania remisji rekomenduje się stosowanie glikosteroidów wraz z azatiopryną, rytuksymabem, <b>metotreksatem</b> lub mykofenolanem mofetylu.</p> <p>Pacjentom opornym na indukcyjną remisję rekomenduje się przejście z leczenia cyklofosfamidami na rytuksymab lub odwrotnie.</p> <p><i>Rekomendacje finansowane ze źródeł własnych organizacji.</i></p> <p><i>Odnutowano konflikty interesów autorów.</i></p>
<b>Marskość wątroby (MW)</b>		
Japonia	IHDSG 2014 <b>The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia marskości wątroby.</b></p> <p><b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Kwas ursodeoksycholowy powinien być stosowany w celu poprawy wyników testów biochemicznych wątroby, badań histologicznych oraz przedłużenia czasu do zgonu lub przeszczepu wątroby, nie przynosi jednak znacznych korzyści dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. (LE 1a, GR A)</p> <p>Bezafibrat powinien być rozważony u pacjentów, którzy wykazują suboptymalną odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy. (LE 2a, GR B)</p> <p>Jeżeli leczenie nie przynosi poprawy stanu pacjenta, jedyną opcją terapeutyczną pozostaje przeszczep wątroby. (LE 1, GR B)</p> <p>Cholestyramina powinna być rozważona jako pierwszy środek przeciw świądowi u pacjentów z MW. (LE 2a, A)</p> <p>Leki przeciwhistaminowe mogą być efektywnymi środkami przeciw silnemu świądowi, który może powodować bezsenność u pacjentów z MW. (LE 5, GR C1)</p> <p>Ryfampicyna jest efektywnym środkiem przeciwko świądowi u pacjentów z MW. (LE 1a, GR B)</p> <p>Alendronian zwiększa gęstość kości u chorych na MW. (LE 1b, GR A)</p> <p>Preparaty witaminy D3 i K2 mogą być skuteczne w leczeniu osteoporozy. (LE 1b, GR C1)</p> <p>Chlorowodorek cewimeliny i chlorowodorek pilokarpiny mogą być skuteczne w przypadku kserostomii występującej u chorych na MW. (LE 6, GR B)</p> <p><i>Wytyczne zostały ocenione w skali zgodnej z Medical Information Network Distribution Service of Japan.</i></p> <p><i>Wytyczne powstały dzięki środkom z grantu przyznanego przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii.</i></p> <p><i>Odnutowano konflikty interesów autorów</i></p>
Japonia	JSG 2016 <b>Japanese Society of Gastroenterology</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia marskości wątroby.</b></p> <p><b>Rekomendacje nie wymieniają metotreksatu.</b></p> <p>Terapia kortykosteroidami jest rekomendowana u pacjentów z marskością wątroby związaną z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. (poziom dowodów: A, siła: 1)</p> <p>Kwas ursodeoksycholowy spowalnia włóknienie wątroby i poprawia rokowanie u pacjentów z marskością wątroby. (poziom dowodów: A, siła: 1)</p> <p><i>Wytyczne zostały ocenione w skali GRADE.</i></p> <p><i>Wytyczne finansowane ze źródeł własnych organizacji.</i></p> <p><i>Odnutowano konflikty interesów autorów</i></p>
<b>Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe</b>		
USA	CARRA 2016 <b>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego.</b></p> <p><b>Wytyczne wymieniają metotrkesat.</b></p> <p>Pacjenci powinni początkowo przyjmować kortykosteroidy wraz z metotreksatem. Należy włączyć dożylną immunoglobulinę, jeżeli nie była wcześniej stosowana. W leczeniu stosuje się także mykofenolan mofetylu lub cyklosporynę.</p> <p><b>Źródło finansowania: brak informacji.</b></p> <p><b>Konflikty interesów autorów: brak informacji.</b></p>

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 21.12.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną methotrexatum we wnioskowanych wskazaniach. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ– College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- SÚKL – State Institute for Drug Control,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- ZonMw– the Medical and Health Research Council of The Netherlands,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące zarówno nazwę produktów leczniczych – Ebetrexat i Metex, jak i substancji czynnej – *methotrexatum* i *methotrexate*. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach.

W trakcie przygotowywania analizy w 2014 r. odnaleziono 1 pozytywną rekomendację HAS dotyczącą metotreksatu - Methotrexate SANDOZ podawanego parenteralnie, w zarejestrowanych, a nie wnioskowanych wskazaniach. W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 roku odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych, przy czym cztery (PTAC 2012, SMC 2011, SMC 2009 i SMC 2006) dotyczyły metotreksatu w postaci roztworu w ampułko-strzykawkach, jedna dotyczyła ogólnie metotreksatu bez wskazania drogi podania (MTRAC 1997). Trzy z nich odnosiły się do produktu leczniczego Meteoject, który nie stanowi przedmiotu analizy. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne i dotyczyły zarejestrowanych wskazaniach.

[Źródło: Opracowanie AOTM-OT-434-34/2014; AOTM-OT-434-36/2014]

W odniesieniu do substancji czynnej metotreksat należy mieć na uwadze fakt, iż jest to lek od dłuższego czasu dostępny w obrocie i brak rekomendacji finansowych może wynikać właśnie z tego faktu.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL produktów Metex i Ebetrexat. Selekcji publikacji dokonało 2 analityków Agencji, w razie rozbieżności, wątpliwości rozstrzygał trzeci analityk. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi.

**Interwencja:** metotreksat stosowany pozajelitowo w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

**Komparator:** dowolny.

**Punkty końcowe:** nie ograniczono.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, rekomendacje i wytyczne

**Data publikacji:** po 2014 r.

**Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim.

Ze względu na ograniczenia czasowe i dużą liczbę rekordów, wyszukiwanie w bazie Embase zawężono jedynie do przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Jednocześnie uwzględniono przeglądy systematyczne, do których włączono badania nie opisane we wcześniejszych opracowaniach.

Do analizy włączano również te opracowania, w których droga podania metotreksatu nie została określona.

Wyszukiwanie w bazie Medline via Pubmed przeprowadzono 28 grudnia 2016 roku, natomiast bazy Embase i Cochrane przeszukano 29 grudnia 2016 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. *Załączniki*.

### 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, które spełniały wszystkie kryteria włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu w ocenianych wskazaniach, poza drogą podania metotreksatu, która nie została określona. W ślad za poprzednimi opracowaniami dotyczącymi tego tematu, zdecydowano jednak o włączeniu tych przeglądów do opracowania. Ponadto odnaleziono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia.

Jakość przeglądów została oceniona wg skali AMSTAR, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016. Maksymalna liczba punktów w tej skali wynosi 11 i odpowiada opracowaniom wysokiej jakości. Przegląd Buttgerit 2016 otrzymał jedynie 2 pkt.: za dokonanie oceny jakości włączonych badań oraz uwzględnienie jej w formułowaniu wniosków. Vermaak 2015 oceniono na 5 pkt., nie przyznano punktów za selekcję i ekstrakcję danych przez co najmniej 2 analityków, przeprowadzenie wyszukiwania w tzw. „szarej” literaturze, załączenie listy wykluczonych publikacji, pominięcie dawek leków stosowanych we włączonych badaniach, ocenę ryzyka błędów publikacji oraz przedstawienie konfliktu interesów autorów poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Przegląd systematyczny Walters 2015 oceniono na 11 pkt. Natomiast przegląd systematyczny Zhu oceniono na 7 punktów. Punktację obniżono ze względu na brak listy wykluczonych z analizy badań, brak inf. o konflikcie interesów dotyczącym włączonych badań, do przeglądu nie włączano publikacji z tzw. „szarej literatury”. Dodatkowo opis włączonych badań uznano za niewystarczający.

Przegląd systematyczny obejmujący badania dotyczące stosowania metotreksatu w leczeniu polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (Buttgerit 2016) zawiera opracowania pierwotne o zróżnicowanej jakości, dlatego wnioskowanie na jego podstawie jest utrudnione. Wyniki badań wysokiej jakości wskazują na korzystny profil skuteczności metotreksatu względem innych technologii stosowanych w leczeniu wymienionych jednostek chorobowych. Dołączenie metotreksatu do terapii steroidami pozwala na



zredukowanie ich dawki oraz obniżenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z ich przyjmowaniem. Natomiast badania niższej jakości sugerują brak korzyści związanych ze stosowaniem metotreksatu.

Wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym (Vermaak 2015) wskazują wg jego autorów na wyższość metotreksatu w zakresie profilu bezpieczeństwa względem azatiopryny i cyklosporyny, które również są stosowane w tych wskazaniach. Jednak wyniki włączonych badań zaprezentowane w przeglądzie nie są spójne z takimi wnioskami. Jedynie dane dotyczące liczby pacjentów wycofanych z badania odnoszą się do profilu bezpieczeństwa badanych leków i nie wskazują na przewagę metotreksatu. Dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego z metotreksatem są niejednoznaczne.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Zhu 2015, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią metotreksatem w monoterapii lub w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym a azatiopryną, glikokortykosteroidami, kolchicyną, cyklosporyną, D-penicylaminą i terapiami łączonymi składającymi się z połączenia kwasu ursodeoksycholowego z bezafibratem lub kolchicyną lub glikokortykosteroidami w zakresie wpływu na śmiertelność i konieczność wykonania transplantacji wątroby. W zakresie bezpieczeństwa wykazano, iż podczas stosowania metotreksatu w monoterapii istotnie statystycznie częściej dochodzi do wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z kwasem ursodeoksycholowym i obserwacją.

W przeglądzie Walters 2015 dotyczącym zapalenia naczyń ograniczonego do zajęcia nerek nie wykazano IS różnic pomiędzy metotreksatem a cyklosporyną w zakresie śmiertelności. Zareportowano, iż o 43% większa liczba pacjentów w grupie przyjmującej MTX podczas indukcji remisji doznała nawrotu choroby podczas leczenia niż pacjentów przyjmujących CPA (wynik IS). W przypadku terapii podtrzymującej remisję nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią metotrekstem a azatiopryną i leflunomidem dla następujących punktów końcowych dotyczących nawrotu choroby i zdarzeń niepożądanych.

Tabela 11. Wyniki przeglądów systematycznych dot. metotreksatu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż wymienione w ChPL produktów Metex i Ebetrexat

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
<b>Polimialgia reumatyczna i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic</b>		
<p><b>Metotreksat (nie wskazano drogi podania)</b> [Buttgereit 2016], Źródło finansowania: <i>bd.</i> Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Podsumowanie najwyższej jakości dowodów dotyczących optymalnej diagnostyki i leczenia polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Ovid-MEDLINE (1946 – 30.3.2016), EMBASE (1988 – 30.3.2016), Cochrane Central Register of Controlled Trials (1996 – 30.3.2016), Cochrane Systemic Reviews (1993 – 30.3.2016).</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b> Randomizowane badania kliniczne dotyczące terapii polimialgii reumatycznej i/lub olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.</p> <p><b>Włączone badania dot. metotreksatu:</b> Do przeglądu włączono 20 randomizowanych badań klinicznych, w tym dotyczące metotrksatu: polimialgia reumatyczna: 2RCT: – Caporali 2004: MTX 10 mg/tydzień + prednizon 25 mg vs prednizon 25 mg, 76 tyg., – Ferraccioli 1996: MTX 10 mg/tydzień + prednizon 25 mg* vs prednizon 15 mg, 12 mies. o brzymiokomórkowe zapalenie tętnic: 3 RCT: – Spiera 2001: MTX 7,5 mg/tydzień + prednizon vs prednizon, – Jover 2001: MTX 10 mg/tydzień + prednizon 60 mg vs prednizon 60 mg, 24 mies., – Hoffman 2002: MTX 15 mg/tydzień + prednizon 1 mg/kg vs prednizon 1 mg/kg,</p>	<p>Jakość badań oceniano wg czterostopniowej skali American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Clinical Practice Guideline Methodology.</p> <p><b><u>POLIMIALGIA REUMATYCZNA (2 RCT)</u></b></p> <p><b>MTX 10 mg/tydzień + prednizon 25 mg vs prednizon 25 mg (N = 72), 76 tyg., jakość: wysoka</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> Nawrót choroby (liczba pacjentów): 15 (47%) vs 22 (73%), p = 0,04 Skumulowana dawka GKS: 2,1 g vs 3,0 g, p = 0,003 Odstawienie GKS (liczba pacjentów): 28 (88%) vs 15 (53%), p = 0,003</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Zdarzenia niepożądane związane z GKS (liczba zdarzeń): 26 vs 29 Zdarzenia niepożądane związane z MTX (liczba zdarzeń): 12 vs 4</p> <p><b>MTX 10 mg/tydzień + prednizon 25 mg* vs prednizon 15 mg* (N = 24), 12 mies., jakość: niska</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> Nawrót choroby (liczba pacjentów): 6 (50%) vs 12 (100%), p = 0,013 Skumulowana dawka GKS: 1,8 g vs 3,2 g, p = 0,0001 Odstawienie GKS (liczba pacjentów): 6 (50%) vs 0 (0%), p = 0,013</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Zdarzenia niepożądane związane z GKS (liczba zdarzeń): 0 vs 7, brak różnic^^ Zdarzenia niepożądane związane z MTX (liczba zdarzeń): Mdłości: 2 vs 0 Podwyższone parametry enzymów wątrobowych: 4 vs 0</p> <p><b><u>OLBRZYMIOKOMÓRKOWE ZAPALENIE TĘTNIC (3 RCT)</u></b></p> <p><b>MTX 7,5 mg/tydzień + prednizon vs prednizon (N = 21), czas trwania nieokreślony, jakość: niska</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> Nawrót choroby (liczba pacjentów): 6 (50%) vs 3 (33%), brak różnic^^ Skumulowana dawka GKS: 6,5 g vs 5,9 g, brak różnic^^ Czas trwania terapii GKS (tyg.): 68 vs 60, brak różnic^^</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Zdarzenia niepożądane związane z GKS (liczba zdarzeń): 51 vs 39, brak różnic^^ Zdarzenia niepożądane związane z MTX (liczba zdarzeń): 17 vs 11</p> <p><b>MTX 10 mg/tydzień + prednizon 60 mg vs prednizon 60 mg (N = 42), 24 mies., jakość: wysoka</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> Pacjenci bez nawrotu choroby (liczba pacjentów): 11 (55%) vs 3 (16%), p = 0,004 Skumulowana dawka GKS: 4,3 g vs 5,4 g, p = 0,01</p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>12 mies. polimialgia reumatyczna z lub bez olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic: 1 RCT: – van der Veen 1996: MTX 7,5 mg/tydzień + prednizon 20 mg vs prednizon 20 mg, 24 mies.</p>	<p>Czas trwania terapii GKS (tyg.): 29 vs 94, p = 0,002 <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane związane z GKS (liczba zdarzeń): Cukrzyca: 3 (15%) vs 7 (37%) Nadciśnienie: 12 (60%) vs 16 (84%) Wygląd Cuchingoidalny: 3 (15%) vs 6 (32%) Zdarzenia niepożądane związane z MTX prowadzące do przerwania leczenia: 3 vs 0 <b>MTX 15 mg/tydzień + prednizon 1 mg/kg vs prednizon 1 mg/kg (N = 98), 12 mies., jakość: średnia</b> <u>Skuteczność:</u> Nawrót choroby: 31 (61%) vs 31 (66%), brak różnic^^ Niepowodzenie leczenia (2 nawroty lub stan aktywnej choroby pomimo zwiększania dawki GKS): 22 (43%) vs 24 (51%), brak różnic^^ Skumulowana dawka glukokortykosteroidów: 5,4 g vs 5,3 g, brak różnic^^ Czas trwania terapii GKS (mies.): 5,4 vs 5,6, brak różnic^^ <u>Bezpieczeństwo:</u> Śmiertelność: 2 (4%) vs 1 (2%), brak różnic^^ Powikłania związane z chorobą: 4 (8%) vs 4 (9%), brak różnic^^ Zdarzenia niepożądane związane z GKS: brak różnic^^ Złamania: 2 (4%) vs 1 (2%) Ciężkie infekcje: 1 (2%) vs 2 (4%) Zdarzenia niepożądane związane z MTX prowadzące do redukcji dawki lub przerwania leczenia (liczba pacjentów): 4 (8%) vs 0 (0%). <b>Wyniki metaanalizy – powyższe 3 RCT:</b> Pierwszy nawrót: HR = 0,65, p = 0,04 Remisja bez GKS: HR = 2,8, p = 0,001 Skumulowana dawka GKS (tydz. 96): MD = -1,1 g, p = 0,007 <b><u>POLIMIALGIA REUMATYCZNA Z LUB BEZ OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC (1 RCT)</u></b> <b>MTX 7,5 mg/tydzień + prednizon 20 mg vs prednizon 20 mg (N = 40), 24 mies., jakość: badanie wadliwe</b> <u>Skuteczność:</u> Nawrót choroby (liczba pacjentów): 10 (50%) vs 9 (45%), brak różnic^^ Skumulowana dawka GKS: 2,4 g vs 3,0 g, brak różnic^^ Czas trwania terapii GKS (tyg.): 41 vs 29, brak różnic^^ Remisja bez GKS: 11 (55%) vs 9 (45%), brak różnic^^ <u>Bezpieczeństwo:</u> Powikłania związane z chorobą: 0 vs 0 Zdarzenia niepożądane związane z GKS (liczba zdarzeń): 36 vs 28 Zdarzenia niepożądane związane z MTX:</p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>Podwyższone parametry enzymów wątrobowych: 15 (75%) vs 8 (40%), p &lt; 0,05</p> <p>Wycofanie z badania bez względu na przyczynę: 9 (45%) vs 10 (50%)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Badania najwyższej jakości spośród uwzględnionych w przeglądzie, wskazują na korzyści w stosowaniu metotreksatu w leczeniu polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Badania, których wyniki sugerują brak korzyści związanej z leczeniem metotreksatem względem jego niestosowania, zostały ocenione jako niższej jakości.</p>
<b>Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe</b>		
<p><b>Metotreksat (droga podania określona tylko dla 2 badań – i.v./p.o. i p.o.)</b></p> <p><b>[Vermaak 2015]</b></p> <p>Źródło finansowania: Bath Institute for Rheumatic Diseases – stypendium dla 1 autora</p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących immunoterapii w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>EMBASE (do 4.01.2015 r.), PubMed (do 4.01.2015 r.)</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <p>Randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów &gt; 18 r.ż. z potwierdzoną lub prawdopodobną diagnozą zapalenia nerwowo-mięśniowego lub wielomięśniowego wg kryteriów klasyfikacji Bohan i Peter lub Dalakas, z aktywną postacią choroby, niezależnie od rodzaju przyjmowanej immunoterapii.</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Do przeglądu włączono 11 badań, w tym 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące metotreksatu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Villa ba 1998: Prednizon + MTX p.o. + AZA vs Prednizon +MTX i.v. + leucoverin**, 6 mies.,</li> <li>– Vencovsky 2000: Prednizon + CsA vs Prednizon + MTX p.o., 6 mies.,</li> <li>– Ibrahim 2014: MTX + steroidy vs CsA + steroidy vs CsA + MTX + steroidy vs placebo + steroidy, 56 tyg.</li> </ul>	<p><b>Prednizon + MTX p.o. + AZA vs Prednizon +MTX i.v. + leucoverin** (N = 30), 3 i 6 mies., 2 pkt. w skali Jadada</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Siła mięśni (MMT): nieistotny trend wskazujący na poprawę w grupie MTX + AZA + prednizon</p> <p>Funkcje fizyczne (ADL): nieistotny trend wskazujący na poprawę w grupie MTX + AZA + prednizon</p> <p>Brak skuteczności (liczba pacjentów): 8 vs 16</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Wycofanie z badania: 11 vs 11</p> <p style="padding-left: 40px;">z powodu toksyczności leków: 7 vs 4</p> <p><b>Prednizon + CsA vs Prednizon + MTX p.o. (N = 36), 1, 3 i 6 mies., 3 pkt. w skali Jadada</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Siła mięśni (MEFT): znacząca poprawa w obydwu grupach</p> <p>Poziom kinazy kreatyninowej: znaczący spadek w obydwu grupach w okresie do 6 mies.</p> <p>Ogólna ocena wg pacjenta: znacząca poprawa w obydwu grupach</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Wycofanie z badania z powodu toksyczności: 2 vs 4</p> <p><b>MTX + steroidy vs CsA + steroidy vs CsA + MTX + steroidy vs placebo + steroidy (N = 58), 12, 28, 40 i 56 tyg., 5 pkt. w skali Jadada</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Siła mięśni (MMT): znacząca poprawa w grupach przyjmujących dodatkową interwencję poza steroidami, nie potwierdzona w analizie ITT</p> <p>Funkcje fizyczne (FRS): znacząca 9% poprawa w grupach przyjmujących dodatkową interwencję poza steroidami, nie potwierdzona w analizie ITT</p> <p>Poziom kinazy kreatyninowej: brak różnic w analizie ITT</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Wycofanie z badania: 50% vs bd. vs 26% vs bd.</p> <p style="padding-left: 40px;">brak danych dot. pacjentów: 3 vs 1 vs 1 vs 2</p> <p style="padding-left: 40px;">z powodu progresji: 1 vs bd. vs bd. vs 2</p> <p style="padding-left: 40px;">z powodu toksyczności: 1 vs 1 vs 2 vs 2</p> <p style="padding-left: 40px;">z wyboru pacjenta: 1 vs 3 vs bd. vs bd.</p> <p style="padding-left: 40px;">z innych powodów: bd. vs bd. vs 1 vs. bd.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia przeprowadzonego przez nich przeglądu, związane głównie z liczbą, jakością i metodyką analizowanych badań pierwotnych. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu pochodzące z badań włączonych do przeglądu, jak i innych badań przytaczanych w publikacji, wskazują wg autorów na lepszy profil bezpieczeństwa MTX względem AZA i CsA. Dane dotyczące skuteczności są niejednoznaczne.</p> <p><b>Dodatkowe uwagi:</b></p> <p>Wg autorów przeglądu MTX podawany dożylnie nie jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej. Przedstawione wyniki włączonych do przeglądu badań dot. bezpieczeństwa są niespójne z wnioskami autorów.</p>
<b>Pierwotna marskość żółciowa wątroby</b>		
<p><b>Metotreksat (nie wskazano podania)</b> [Zhu 2015 a^]</p> <p>Źródło finansowania: grant z Scientific Research Fundation of Wenzhou, Zhejiang Province, China, Health Bureau of Zhejiang Province, Research Foundation of Education Bureau of Zhejiang Province, Fresh Talent Program for Science and Technology Department of Zhejiang Province, Research Funds for Tian Qing Liver Diseases, Project of New Century 551 Talent Nurturing in Wenzhou, Zhejiang Provincial Program for Cultivation of High level Innovative Health talents, Ministry of Health of China, National Natural Science Foundation of China, Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China</p> <p>Autorzy zgłosili informacje o braku</p>	<p><b>Metodyka odnalezionego źródła wtórnego:</b></p> <p>Przegląd systematyczny badań z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Z względu na fakt, iż nie rozstrzygnięto dotychczas jak powinno wyglądać optymalne leczenie pacjentów, celem opracowania było porównanie terapii z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz kombinacji metotreksatu (MTX), glikokortykosteroidów (COT), kolchicyny (COC), bezafibratów (BEF), cuklosporyny (CYP), D-penicylaminy (DPM) i azatiopryny (AZP)</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library do sierpnia 2014 r.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <p>Randomizowane badania kliniczne, kontrolowane placebo, lub w których pacjenci z ramienia kontroli nie otrzymywali leków, porównujące działanie pojedynczych leków lub leków podawanych w terapii złożonej z obserwacją lub lekami z innej grupy u pacjentów z pierwotną marskością wątroby, starszych niż 18 lat. Włączone badania musiały dotyczyć przynajmniej dwóch punktów końcowych: śmiertelności i przeszczepienia wątroby i zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><b>Metotreksat w monoterapii:</b></p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <p>Poprawa kliniczna - w zakresie śmiertelności i transplantacji wątroby:</p> <p><u>MTX vs AZP</u> HR 1,77 [95% CI 0,38; 8,18]</p> <p><u>MTX vs BEF + UDCA</u> HR 1,62 [95% CI 0,10; 28,51]</p> <p><u>MTX vs COC</u> HR 1,67 [95% CI 0,64; 4,29]</p> <p><u>MTX vs COC + UDCA</u> HR 1,18 [95% CI 0,23; 6,22]</p> <p><u>MTX vs COT</u> HR 2,24 [95% CI 0,21; 26,62]</p> <p><u>MTX vs COT + UDCA</u> HR 0,47 [95% CI 0,08; 2,76]</p> <p><u>MTX vs CYP</u> HR 1,80 [95% CI 0,41; 9,18]</p> <p><u>MTX vs DPM</u> HR 0,62 [95% CI 0,17; 2,23]</p> <p><u>MTX vs MTX + UDCA</u> HR 1,65 [95% CI 0,32; 8,97]</p> <p><u>MTX vs OBS</u> HR 0,95 [95% CI 0,32; 2,78]</p> <p><u>MTX vs UDCA</u> HR 1,25 [95% CI 0,38; 4,05]</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane:</b></p> <p><u>MTX vs AZP</u> OR 3,35 [95% CI 0,41; 24,76]</p> <p><u>MTX vs BEF + UDCA</u> OR 1,86 [95% CI 0,16; 20,04]</p> <p><u>MTX vs COC</u> OR 0,93 [95% CI 0,22; 4,27]</p> <p><u>MTX vs COC + UDCA</u> OR 1,81 [95% CI 0,16; 17,59]</p> <p><u>MTX vs COT</u> OR 0,88 [95% CI 0,07; 11,31]</p> <p><u>MTX vs COT + UDCA</u> OR 4,09 [95% CI 0,30; 58,23]</p> <p><u>MTX vs CYP</u> OR 1,63 [95% CI 0,21; 9,38]</p> <p><u>MTX vs DPM</u> OR 0,65 [95% CI 0,10; 3,73]</p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
konfliktu interesów.	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Do przeglądu włączono 49 randomizowanych badań klinicznych, spośród których w 6 stosowany był metotreksat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gonzalez-Koch 1997 (MTX(0,25 mg/kg/tydz.) + UDCA (13-15mg/kg/dzień) vs UDCA (13-15mg/kg/dzień))</li> <li>- Lindor 1995 (MTX(0,25 mg/kg/tydz.) + UDCA (13-15mg/kg/dzień) vs UDCA (13-15mg/kg/dzień) vs OBS)</li> <li>- Leung 2011 (MTX (0,25 mg/kg/tydz.) + UDCA (13-15mg/kg/dzień) vs COC (1mg/dzień) +UDCA (13-15mg/kg/dzień) )</li> <li>- Hendrickse 1999 (MTX (7,5 mg/tydz.) vs OBS)</li> <li>- Kaplan 2004 (MTX (15 mg/tydz.) vs COC (0,6 mg 2 x tydz.))</li> <li>- Kaplan 1999 (MTX (15 mg/tydz.) vs COC(0,6 mg 2 x tydz.))</li> </ul> <p>Do metaanalizy dotyczącej punktu końcowego śmiertelność i przeszczepienie wątroby włączono dwa badania porównujące MTX vs COC oraz jedno badanie porównujące MTX +UDCA vs UDCA.</p> <p>Do analizy zdarzeń niepożądanych włączono 1 badanie porównujące MTX vs COC oraz 2 badania porównujące MTX + UDCA vs UDCA.</p>	<p><u>MTX vs MTX + UDCA</u> OR 3,55 [95% CI 0,39; 26,10]</p> <p><u>MTX vs OBS</u> <b>OR 5,31 [95% CI 1,21; 24,83]</b></p> <p><u>MTX vs UDCA</u> <b>OR 5,61 [95% CI 1,16; 28,15]</b></p> <p><b>Metotreksat w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym</b></p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <p>Poprawa kliniczna - w zakresie śmiertelności i transplantacji wątroby:</p> <p><u>MTX + UDCA vs AZP</u> HR 1,08 [95% CI 0,19; 5,55]</p> <p><u>MTX + UDCA vs BEF + UDCA</u> HR 0,99 [95% CI 0,06; 16,64]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COC</u> HR 1,00 [95% CI 0,22; 4,47]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COC + UDCA</u> HR 0,72 [95% CI 0,16; 2,99]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COT</u> HR 1,34 [95% CI 0,11; 16,93]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COT + UDCA</u> HR 0,28 [95% CI 0,05; 1,66]</p> <p><u>MTX + UDCA vs CYP</u> HR 1,08 [95% CI 0,21; 6,42]</p> <p><u>MTX + UDCA vs DPM</u> HR 0,37 [95% CI 0,08; 1,56]</p> <p><u>MTX + UDCA vs MTX</u> HR 0,61 [95% CI 0,11; 3,16]</p> <p><u>MTX + UDCA vs OBS</u> HR 0,58 [95% CI 0,16; 2,04]</p> <p><u>MTX + UDCA vs UDCA</u> HR 0,76 [95% CI 0,23; 2,43]</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane:</b></p> <p><u>MTX + UDCA vs AZP</u> OR 0,96 [95% CI 0,13; 7,14]</p> <p><u>MTX + UDCA vs BEF + UDCA</u> OR 0,53 [95% CI 0,06; 4,81]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COC</u> OR 0,27 [95% CI 0,05; 1,78]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COC + UDCA</u> OR 0,53 [95% CI 0,06; 4,21]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COT</u> OR 0,25 [95% CI 0,02; 3,31]</p> <p><u>MTX + UDCA vs COT + UDCA</u> OR 1,18 [95% CI 0,10; 15,17]</p> <p><u>MTX + UDCA vs CYP</u> OR 0,47 [95% CI 0,07; 2,45]</p> <p><u>MTX + UDCA vs DPM</u> OR 0,19 [95% CI 0,04; 1,02]</p> <p><u>MTX + UDCA vs MTX</u> OR 0,28 [95% CI 0,04; 2,55]</p> <p><u>MTX + UDCA vs OBS</u> OR 1,51 [95% CI 0,42; 7,07]</p> <p><u>MTX + UDCA vs UDCA</u> OR 1,60 [95% CI 0,48; 6,54]</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
Monoterapia DPM, CYP, AZP i MTX wiąże się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych.		
<b>Zapalenie naczyń ograniczone do zajęcia nerek</b>		
<p><b>Metotreksat (nie wskazano drogi podania)</b> [Walters 2015] Źródło finansowania: brak informacji Autorzy zgłosili informacje o braku konfliktu interesów.</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Ocena korzyści i ryzyka interwencji stosowanych u dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń nerkowych.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Opracowanie stanowi aktualizację przeglądu wykonanego w 2008 r. Dokonano przeszukania następujących baz: Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, International Clinical Trials Register. Dokonano również przeszukania czasopism dotyczących chorób nerek oraz sprawozdań z konferencji o tematyce dotyczącej nerek (wyszukiwanie objęło okres do 27 lipca 2015 r.)</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b> Randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne dotyczące jakiegokolwiek terapii stosowanej w zapaleniu naczyń nerkowych. Włączano badania dotyczące populacji osób dorosłych z zapaleniem naczyń z zajęciem nerek.</p> <p><b>Włączone badania dot. metotreksatu:</b> Do przeglądu włączono 31 randomizowanych badań klinicznych, spośród których 3 badania dotyczyły stosowania MTX. 1 badanie – indukcja remisji: Noram 2005 (pacjenci z ziarniniakowością Wegenera i m kroskopowym zapaleniem naczyń) (MTX (15 – 25 mg/tydz) vs CPA (2 mg/kg/d)) 2 badania – terapia podtrzymująca remisję Wegent 2008 (pacjenci z ziarniniakowością Wegenera i m kroskopowym zapaleniem</p>	<p><b>Indukcja remisji</b> <b>MTX vs CPA</b> <u>Skuteczność:</u> Śmiertelność w okresie 6. mies. – RR 0,31 [95% CI 0,01, 7,50] Śmiertelność w okresie 12 mies. – RR 0,94 [95% CI 0,14, 6,39] Remisja – 6 mies. – RR 0,96 [95% CI 0,85, 1,08] Przeżycie bez nawrotu choroby – <b>RR 0,57 [95% CI 0,34, 0,96]</b></p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była taka sama dla obu porównywanych grup, przy czym leukopenia występowała częściej u pacjentów przyjmujących CPA, natomiast pacjenci przyjmujący MTX częściej doświadczali zaburzeń funkcji wątroby.</p> <p><b>Terapia podtrzymująca remisję</b> <b>AZP vs MTX</b> <u>Skuteczność:</u> Zdarzenia niepożądane powodujące śmierć lub przerwanie przyjmowania leku – RR 0,58 [95% CI 0,25, 1,38] Nawrót – RR 1,10 [95% CI 0,68, 1,77] Przeżycie bez nawrotu choroby 18 mies. – RR 0,97 [95% CI 0,84, 1,12] Przeżycie bez nawrotu choroby 24 mies. – RR 0,98 [95% CI 0,71, 1,36] Przeżycie bez nawrotu choroby 36 mies. – RR 0,92 [95% CI 0,51, 1,65]</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane – RR 0,74 [95% CI 0,51, 1,07] Ciężkie zdarzenia niepożądane – RR 0,45 [95% CI 0,17, 1,23] Przeżycie wolne od zdarzeń – 24 mies. – RR 1,18 [95% CI 0,78, 1,78]</p> <p><b>LEF vs MTX</b> <u>Skuteczność:</u> Nawrót – RR 0,50 [95% CI 0,22, 1,11] Nawrót zagrażający życiu lub funkcjonowaniu organów – RR 0,15 [95% CI 0,02, 1,17]</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane: - ciężkie działania niepożądane – RR 11,81 [95% CI 0,69, 203,68] - infekcje – RR 1,17 [95% CI 0,66, 2,07] - leukopenia – RR 5,37 [95% CI 0,27, 106,88]</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Metotreksat i leflunomid były skuteczne w terapii podtrzymującej (przyp. analityka- podano jedynie wnioski odnoszące się</p>

Metotreksat/Źródło	Metodyka	Wyniki
	naczyń (AZP (2mg/kg.d) vs MTX (0,3 mg/kg/tydz.))  Metzler 2007 (pacjenci z ziarniniakowatością Wegenera) ( LEF (100mg/d przez 3 dni, następnie 20-30 mg/d) vs MTX (7,5-20 mg/tydz.))	do analizowanej terapii).

CsA – cyklosporyna A, GKS – glikokortykosteroidy, i.v. – (łac. intravenosus) dożylnie, MTX – metotreksat, p.o. – (łac. per os) doustnie; OBS – obserwacja; UDCA – kwas ursodeoksycholowy, MTX – metotreksat; COT – glikokortykosteroidy; COC – kolchicina; BEF – bezafibraty; CYP – cyklosporyna; DPM – D-penicylamina; AZP – azatiopryna, CPA – cyklofosfamid; LEF - leflunomide. ADL – (ang. *activity of daily events*) narzędzie do oceny funkcji fizycznych;FRS – bd.; MEFT – (ang. *muscle endurance and function test*) test wytrzymałości i wydolności mięśni, max. 56 pkt.; MMT – (ang. *manual muscle testing*) manualny test mięśniowy; bd - brak danych

\*dawka początkowa

\*\* informacja uzupełniona przez analityków Agencji na podstawie opracowań pierwotnych

^opisano wyniki przeglądu systematycznego Zhu 2015 a, ze względu na fakt, iż przegląd Zhu 2015 b przeprowadzony był w podobny sposób, jednak włączono do niego mniejszą liczbę badań, a przede wszystkim nie uwzględnił on badań dotyczących stosowania metotreksatu w monoterapii.

^^wg danych z przeglądu



Tabela 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) – populacja osób dorosłych</b>			
<p><b>Carbonnel 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia Francji, anonimowy pacjent prof. P Michetti, the Association Francois Aupetit, the Societe Nationale Francaise de Gastroenerologie</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wieloośrodkowe – 26 ośrodków w Europie (Australia, Belgia, Finlandia, Francja, Grecja, Włochy);</li> <li>- Randomizowane – randomizacja blokowa;</li> <li>- podwójnie zaślepienie;</li> <li>- kontrolowane placebo;</li> <li>- hipoteza – superiority.</li> </ul> <p><u>Okres interwencji:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Interwencja</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali prednizon w dawce od 10 do 40 mg/d – na początku badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat (Sanofi-Aventis) – 25 mg/tydzień podskórnie lub domięśniowo;</li> <li>• placebo – 25 mg/tydzień podskórnie lub domięśniowo.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci dorośli przed 75. r.ż.;</li> <li>- zdiagnozowane wrzodzące zapalenie jelita grubego od co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>- choroba sterydorzależna, definiowana jako przynajmniej jedna próba odstawienia sterydów w przebiegu ostatnich 12 tygodni zakończenia porażką (sterydoterapia mogła zostać całkowicie wstrzymana po 90. dniach od jej ponownego rozpoczęcia);</li> <li>- podczas włączenia dawka prednizonu lub jego zamiennika mieściła się w granicach 10-40 mg/d;</li> <li>- pacjenci z aktywną, bądź nieaktywną chorobą definiowaną według punktacji Mayo &gt;2 lub ≤ 2 (zakres 0-12, aktywnej chorobie przypisuje się więcej punktów);</li> <li>- pacjenci w wieku rozrodczym, którzy zobowiązali się do stosowania odpowiednich środków antykoncepcyjnych podczas trwania badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci oporni na doustną sterydoterapię (brak poprawy po 2 tyg. stosowania prednizonu w dawce 40 mg), stosujący anti-TNF w okresie 60 dni przed włączeniem, lub otrzymujący azatioprynę, merkaptopurynę, cyklosporynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortimoksazol, lub probenecyd w okresie 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- wskazanie do kolektomii;</li> <li>- spożywanie alkoholu;</li> <li>- przewlekła obturacyjna choroba płuc;</li> <li>- niewydolność nerek;</li> <li>- choroba wątroby;</li> <li>- ciąża i laktacja;</li> <li>- pacjenci stosujący niewystarczające środki antykoncepcyjne;</li> <li>- pacjenci zakażeni wirusem HIV;</li> <li>- nowotwór w przeszłości;</li> <li>- otyłość (BMI &gt;30kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>- zapalenie wątroby typu B lub C</li> <li>- cukrzyca.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N = 111):</u> placebo: 51</p>	<p><u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remisja niezależna od sterydoterapii w 16. tygodniu leczenia (definiowana według punktacji Mayo jako ≤ 2 punkty, bez żadnego punktu &gt;1 i całkowite odstawienie glikokortykosteroidów oraz brak stosowania innych immunosupresantów, terapii anti-TNF lub kolektomii).<sup>^</sup></li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remisja kliniczna (definiowana według podpunktów klinicznych Mayo jako ≤ 2 punkty, bez żadnego punktu &gt;1 w połączeniu z brakiem stosowania glikokortykosteroidów, immunosupresantów, terapii anti-TNF lub kolektomii) w 16 i/lub 24 tygodniu oraz brak zdarzeń niepożądanych ciężkich i innych;<sup>^</sup></li> <li>- endoskopowo stwierdzone wygojenie bez glikokortykosteroidów (endoskopowe podpunkty według Mayo 0 lub 1) w 16. i/lub 24. tygodniu;</li> <li>- remisja bez sterydów w 24. tyg. (z brakiem stosowania glikokortykosteroidów, immunosupresantów, terapii anti-TNF lub kolektomii);</li> <li>- remisja w 16. i 24. tyg (z brakiem stosowania glikokortykosteroidów, immunosupresantów, terapii anti-TNF lub kolektomii).</li> <li>- proporcja pacjentów z poziomem CRP &lt;5 mg/L</li> <li>- wynik w kwestionariuszu Inflammatory Bowel Disease ≥ 170 (zakres 0-224)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		MTX: 60 <u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u> placebo: 42 (31-59) MTX: 42 (33-54) <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> placebo: 26 MTX: 20 Wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji ITT; pacjentów utraconych przed 16 tyg. traktowano jako pacjentów, u których leczenie nie powiodło się.	
<b>Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe – populacja dzieci</b>			
<b>Ruperto 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Italian Agency of Drug Evaluation, Istituto Giannina Gaslini (Genoa, Italy), Myositis Association (USA) Autorzy zgłosili konflikt interesów	<u>Informacje o badaniu:</u> - międzynarodowe, wieloośrodkowe – (54 ośrodki w 22 krajach) - randomizowane; - <i>open label</i> ; - hipoteza – <i>superiority</i> (prednizon w monoterapii vs prednizon + metotreksat i prednizon + cyklosporyna). <u>3 fazy badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>faza wprowadzenia – 2 mies.</li> <li>faza utrzymania – 22 mies.</li> <li>faza przedłużona trwająca przynajmniej 3 lata.</li> </ul> <u>Okres follow up: średnio 35,5 mies.</u> Przedstawiono wyniki dla okresu przynajmniej 2 lat/planowany czas trwania badania – 5 lat. <u>Interwencja</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon</li> <li>prednizon + cyklosporyna (CsA)</li> <li>prednizon + metotreksat (MTX)</li> </ul> <u>Dawkowanie:</u> - prednizon <ul style="list-style-type: none"> <li>faza wprowadzania – 3 dawki dziennie po 2 mg/kg (1 mies.), następnie dawkę zmniejszano co tydzień o 0,25 mg/kg. Pod koniec 2 mies. dawka wynosiła 1 mg/kg/dzień</li> <li>faza utrzymania – stopniowe zmniejszanie dawki do 0,2 mg/kg u pacjentów stabilnych klinicznie do 6 mies., następnie utrzymanie dawki do 12 mies. Od 13 mies. zmniejszenie dawki do 0,1 mg/kg/dzień. W przypadku utrzymania remisji choroby do przed 24 mies.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku ≤ 18 lat;</li> <li>nowo zdiagnozowane i nieleczone podejrzone lub zdiagnozowane według kryteriów Bohana i Petera młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe;</li> <li>pacjenci włączani do badania mogli przyjmować prednizon w dawce nie większej niż 1 mg/kg nie dłużej niż przez 1 miesiąc.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność owrzodzeń skórnych i owrzodzeń przewodu pokarmowego;</li> <li>choroba płuc związana z młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym;</li> <li>kardiomiopatia.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów (N = 139):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon: 47</li> <li>prednizon + CsA: 46</li> <li>prednizon + MTX: 46</li> </ul> <u>Wiek, zakres w latach – średnia (lata) (zakres):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon: 6,7 (4,6-10,0)</li> <li>prednizon + CsA: 8,8 (5,0-11,3)</li> <li>prednizon + MTX: 6,7 (3,9-10,1)</li> </ul> <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon: 20 pacjentów – zmiana leczenia na inną terapię, 5 – utraceni z <i>follow-up</i> przed 6 mies., 4 rezygnacja z udziału w badaniu, 1 utrata w wyniku zagubienia zgody komisji etycznej</li> <li>prednizon + CsA: 13 pacjentów – zmiana leczenia na inną terapię, 2 – utraceni z <i>follow-up</i> przed 6 mies., 2 rezygnacja z udziału w badaniu, 3 – przerwanie przyjmowania CsA z powodu AE</li> <li>prednizon + MTX: 0</li> </ul>	<u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (krótkofalowy):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie poprawy na poziomie PRINTO* 20 (20% większa poprawa w 3 lub większej liczbie zmiennych zestawu podstawowego, z pogorszeniem większym niż 30% w jednej lub żadnej zmiennej (bez siły mięśni)) w 6 mies.</li> </ul> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (długofalowy) – mierzony po co najmniej 2 latach leczenia dla ostatniego zrandomizowanego dziecka:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do osiągnięcia remisji klinicznej (brak aktywnej choroby przez przynajmniej 6 następujących po sobie miesięcy);</li> <li>czas do osiągnięcia klinicznie nieaktywnej choroby (normalna siła mięśni i ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza = 0);</li> <li>czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (definiowana jako konieczność dodania do terapii cyklosporyny, metotreksatu lub innego leku przeciwreumatycznego w każdej z 3 badanych grup, lub rezygnacja z leczenia z jakiegokolwiek powodu, włączając zdarzenia niepożądane);</li> <li>czas do nasilenia objawów choroby (ang. <i>flare</i>) (definiowane jako przynajmniej 20% pogorszenie od czasu poprzedniej oceny w 2 z 6 podstawowych zestawów pomiarów* dla młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego, z nie więcej niż 1 zmienną, która uległa poprawie o więcej niż 30% (z wyłączeniem siły mięśni)).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe (krótkofalowe):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa wyższego stopnia – PRINTO na poziomie 50, 70 i 90.</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe (długofalowe):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do zaprzestania przyjmowania prednizonu;</li> <li>zmiana w czasie w indywidualnym zestawie</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>prednizon mógł zostać odstawiony.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklosporyna – 4-5 mg/kg/dzień doustnie przez 2 lata</li> <li>- metotreksat – domięśniowo lub podoskórnie w dawce 15-20 mg/m<sup>2</sup> ciała raz w tygodniu przez dwa lata.</li> </ul> <p><u>Inne leki:</u> Pacjenci przyjmujący MTX przyjmowali również kwas foliowy.</p>	<p>9 pacjentów – zmiana leczenia na inną terapię, 1 – utracony z <i>follow-up</i> przed 6 mies., 3 rezygnacja z udziału w badaniu, 4 – przerwanie przyjmowania MTX z powodu AE</p> <p>Wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji ITT; pacjentów utraconych wcześniej traktowano jako pacjentów, u których leczenie nie powiodło się.</p>	<p>podstawowych pomiarów młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w poziomie enzymów mięśniowych (kinazy kreatynowej, dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy asparaginianowej, aldolazy, aminotransferazy alaninowej).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

MTX – metotreksat, PRINTO - Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych, AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CRP – białko ostrej fazy, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), ITT – intention to treat, CsA – cyklosporyna

\*Podstawowy zestaw 6 zmiennych młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego, zwalidowane przez PRINTO (Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych), American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR), który obejmuje:

- siła mięśni, oceniana skalą Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), z punktacją 0 jako najgorszą i 52 jako najlepszą;
- ogólna ocena przez lekarza ogólnej aktywności choroby u pacjenta na skali VAS (0-10 cm), na której 0 oznacza najlepszą punktację, natomiast 10 najgorszą;
- ocena ogólnej aktywności choroby za pomocą Disease Activity Score (DAS), w którym 0 oznacza najlepszą punktację, a 20 najgorszą;
- możliwości funkcjonalne ocenione w Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), gdzie 0 to najwyższa punktacja, a 3 najniższa;
- ogólna ocena rodziców o dobrostanie dziecka na 10 cm skali VAS, gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie dziecka, a 10 bardzo złe samopoczucie dziecka.
- jakość życia uwarunkowana staniem zdrowia HRQOL (health-related quality of life) poprzez punktację fizycznego podsumowania z Child Health Questionnaire (CHQ) – wersja dla rodzica, gdzie niska punktacja oznaczała gorszą jakość życia.

### Wrzodzące Zapalenie Jelita Grubeego - Carbonnel 2016

#### Wyniki dotyczące skuteczności – osoby dorosłe

W badaniu oceniano wystąpienie remisji bez stosowania glikokortykosteroidów lub endoskopowo stwierdzone wygojenie bez stosowania glikokortykosteroidów.

Tabela 13. Wyniki skuteczności klinicznej (Carbonnel 2016)

Punkt końcowy	MTX	PLC	ARR, % (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)			
Remisja bez sterydów w 16. tyg.	19/60 (31,7%)	10/51 (19,6%)	12,1 (-4,0; 28,1)	1,62 (0,83; 3,15)	0,15
Remisja kliniczna bez sterydów w 16. tyg.	25/60 (41,7%)	12/51 (23,5%)	<b>18,1</b> <b>(1,1; 35,2)</b>	<b>1,77</b> <b>(0,99; 3,16)</b>	<b>0,04</b>
Endoskopowo stwierdzone wygojenie bez stosowania sterydów w 16. tyg.	21/60 (35,0%)	13/51 (25,5%)	9,5 (-7,5; 26,5)	1,37 (0,77; 2,46)	0,28
Remisja bez sterydów w 24. tyg.	21/60 (35,0%)	17/51 (33,3%)	1,7 (-16,0; 19,4)	1,05 (0,62; 1,76)	0,85

Punkt końcowy	MTX	PLC	ARR, % (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	n/N (%)	nN (%)			
Remisja bez sterydów w 16. i 24. tyg.	13/60 (21,7%)	8/51 (15,7%)	6,0 (-8,5; 20,4)	1,38 (0,62; 3,07)	0,42
Remisja kliniczna bez sterydów w 24. tyg.	24/60 (40,0%)	18/51 (35,3%)	4,7 (-13,2; 22,8)	1,13 (0,70; 1,84)	0,61
Remisja kliniczna bez sterydów w 16. i 24. tyg.	16/60 (26,7%)	10/51 (19,6%)	7,1 (-8,6; 22,7)	1,36 (0,68; 2,73)	0,38
Endoskopowo stwierdzone wygojenie bez stosowania sterydów w 24. tyg.	24/60 (40,0%)	17/51 (33,3%)	6,7 (-11,3; 24,6)	1,20 (0,73; 1,97)	0,47
Endoskopowo stwierdzone wygojenie bez stosowania sterydów w 16. i 24. tyg.	13/60 (21,7%)	9/51 (17,7%)	4,0 (-10,8; 18,8)	1,23 (0,57; 2,63)	0,60
CRP < 5 mg/L bez sterydów w 16. tyg.	20/60 (33,3%)	11/51 (21,6%)	11,8 (-4,7; 28,2)	1,55 (0,82; 2,91)	0,17
IBDQ ≥170 bez sterydów w 16. tyg.	15/60 (25,0%)	10/51 (19,6%)	5,4 (-10,1; 20,8)	1,28 (0,63; 2,59)	0,50

IBDQ - kwestionariusz Inflammatory Bowel Disease, CRP – białko ostrej fazy, MTX – metotreksat, PLC - placebo

Istotną statystycznie różnicę na korzyść metotreksatu względem placebo odnotowano jedynie w przypadku remisji klinicznej osiągniętej bez sterydów w 16 tyg. leczenia. Należy zaznaczyć, iż dla tego parametru osiągnięto istotną wartość p, natomiast przedział ufności wskazywał na brak istotności statystycznej porównania (95% CI 0,99;3,16). W zakresie remisji osiągniętej w 24. tygodniu leczenia nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.

### Analiza post-hoc

Tabela 14. Wyniki skuteczności klinicznej na podstawie analizy post-hoc (Carbonnel 2016)

Punkt końcowy	MTX	PLC	ARR, % (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	n/N (%)	nN (%)			
<b>Wyniki skuteczności klinicznej w skali klinicznej Mayo (Mayo Clinical Subscore) - dane z 16 tyg.</b>					
Wskaźnik krwawienia z odbytu = 0 i bez stosowania glikokortykosteroidów	28/60 (46,7%)	11/51 (21,6%)	<b>25,1</b> <b>(8,2; 42,0)</b>	<b>2,16</b> <b>(1,20; 3,90)</b>	<b>0,006</b>
Wskaźnik częstości wypróżnień = 0 i bez stosowania glikokortykosteroidów	22/60 (36,7%)	9/51 (17,7%)	<b>19,0</b> <b>(3,0; 35,1)</b>	<b>2,08</b> <b>(1,05; 4,10)</b>	<b>0,03</b>
Ogólna ocena lekarska = 0 i bez stosowania glikokortykosteroidów	20/60 (33,3%)	9/51 (17,7%)	15,7 (-0,2; 31,6)	1,89 (0,95; 3,78)	0,06

Punkt końcowy	MTX	PLC	ARR, % (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	n/N (%)	nN (%)			
<b>Inne punkty końcowe</b>					
Proporcja pacjentów z aktywną chorobą	13/60 (21,7%)	24/51 (47,1%)	bd	bd	<b>0,005</b>
Rezygnacja z leczenia z powodu utrzymującej się choroby	11/60 (18,3%)	21/51 (41,2%)	bd	bd	<b>&lt;0,008</b>

bd – brak danych, MTX – metotreksat, PLC - placebo

Pacjenci przyjmujący metotreksat IS częściej doświadczali ustąpienia objawów związanych z krwawieniem z odbytu i biegunką niż pacjenci przyjmujący placebo w 16 tyg. badania.

W badaniu jako dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniono proporcje pacjentów z aktywną chorobą i rezygnację pacjentów z badania z powodu utrzymującej się choroby. Istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących placebo pozostawało z aktywną chorobą oraz rezygnowało z leczenia z powodu utrzymującej się choroby.

Ponadto zaobserwowano lepszy efekt leczenia u pacjentów przyjmujących mniejsze dawki glikokortykosteroidów <20 mg/d na początku badania (częstość wystąpienia sukcesu leczenia - 37,9% w ramieniu metotreksatu i 13,6% w ramieniu placebo) (interakcja nieistotna statystycznie p=0,18).

### **Wyniki dotyczące bezpieczeństwa**

#### a) Śmiertelność

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie trwania badania (zarówno w grupie placebo, jak i metotreksatu).

#### b) Zdarzenia niepożądane

**Tabela 15. Wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych u przynajmniej 5% pacjentów przyjmujących metotreksat (Carbonnel 2016)**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	Wartość p*
	MTX	PLC		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AE)	45/60 (75%)	37/51 (72,5%)	1,03 (0,83; 1,29)	0,77
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6/60 (10%)	4/51 (7,8%)	1,28 (0,38; 4,27)	0,69 (0,75 <sup>a</sup> )
Rezygnacja z powodu AE	16/60 (26,7%)	24/51 (47,1%)	<b>0,57 (0,34; 0,94)</b>	<b>0,03</b>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/60 (13,3%)	3/51 (5,9%)	2,27 (0,63; 8,1)	0,208
Wymioty i mdłości <sup>#</sup>	13/60 (21,7%)	2/51 (3,9%)	<b>5,53 (1,31; 23,35)</b>	<b>0,02</b>
Oslabienie	9/60 (15%)	5/51 (9,8%)	1,53 (0,55; 4,27)	0,42
Ból brzucha	8/60 (13,3%)	6/51 (11,8%)	1,13 (0,42; 3,05)	0,80
Ból stawów	7/60 (11,7%)	5/51 (9,8%)	1,19 (0,4; 3,52)	0,75

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	Wartość p*
	MTX	PLC		
Biegunka	4/60 (6,7%)	1/51 (2%)	3,4 (0,39; 29,46)	0,27
Ból głowy	4/60 (6,7%)	3/51 (5,9%)	1,13 (0,27; 4,83)	0,87
Bóle mięśni	4/60 (6,7%)	1/51 (2%)	3,4 (0,39; 29,46)	0,27
Obecność aktywnej choroby	13/60 (21,7%)	24/51 (47,1%)	<b>0,46 (0,26; 0,81)</b>	<b>0,007</b>
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	4/60 (6,7%)	1/51 (2%)	3,4 (0,39; 29,46)	0,27
Reakcja w miejscu podania	3/60 (5%)	1/51 (2%)	2,55 (0,27; 23,77)	0,41
Grypa	4/60 (6,7%)	4/51 (7,8%)	0,85 (0,22; 3,23)	0,81

\*obliczenia własne Agencji

^obliczenia autorów badania

#dwóch pacjentów zrezygnowało z uczestnictwa w badaniu z powodu nudności i wymiotów

Istotnie statystycznie większa liczba pacjentów w grupie metotreksatu cierpiała z powodu nudności i wymiotów **RR 5,53 (0,34;0,94) (p=0,02)**, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. U pacjentów stosujących metotreksat istotnie statystycznie rzadziej stwierdzano obecność aktywnej choroby i mniejsza liczba pacjentów zrezygnowała z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zauważyć, iż do zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji włączono obecność aktywnej choroby.

### Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe - Ruperto 2015

#### Wyniki dotyczące skuteczności w populacji pediatrycznej

Tabela 16. Wyniki skuteczności klinicznej (Ruperto 2015)

Punkt końcowy	PR	PR + MTX	PR + CsA	Wartość p
	n/N (%)	nN (%)	nN (%)	
Poprawa PRINTO 20 w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym w 6 mies.	24/47 (51%)	33/46 (72%)	32/46 (70%)	0,0228*

\*różnica pomiędzy prednizomnem w monoterapii i dwoma terapiami złożonymi. PR – prednizon, PR + MTX – prednizon + metotreksat, PR + CsA -

W badaniu wykazano podobną skuteczność terapii złożonych z prednizonu i cyklosporyny oraz prednizonu i metotreksatu. Prednizon w monoterapii był IS mniej skuteczny w osiągnięciu poprawy określonej jako PRINTO 20 niż prednizon podawany w terapii złożonej z metotreksatem i cyklosporyną.

#### Remisja kliniczna

- Średni czas do osiągnięcia remisji klinicznej u dzieci z grupy przyjmującej prednizon w połączeniu z metotreksatem wynosił 41,9 mies. Dzieci przyjmujące prednizon w monoterapii i prednizon w połączeniu z cyklosporyną uzyskały jedynie kilka remisji i w grupach tych nie osiągnięto średniego czasu do osiągnięcia remisji. Ryzyko względne dla osiągnięcia remisji w grupie stosującej prednizon z metotreksatem w porównaniu do dwóch pozostałych grup wyniosło **RR 2,45 (95% CI 1,2; 5,0)** i było IS (**p=0,012**) (punkt końcowy analizowano z zastosowaniem metody Kaplana – Meiera).

- Remisję kliniczną zaraportowano u 15 pacjentów z grupy przyjmującej prednizon + metotreksat (13,4 x 1000 pacjentomiesięcy), u 8 pacjentów z grupy prednizonu (częstość 6,0 x 1000 pacjentomiesięcy), u 7 pacjentów z grupy prednizonu i cyklosporyny (4,9 x 1000 pacjentomiesięcy).

Czas do osiągnięcia klinicznie nieaktywnej choroby

- Czas do osiągnięcia klinicznie nieaktywnej choroby nastąpił istotnie statystycznie wcześniej w grupie przyjmującej terapię złożoną prednizon + metotreksat niż w grupie prednizonu i prednizonu w połączeniu z cyklosporyną (**p=0,021**) (komentarz analityka: wyniki przedstawiono w suplemencie, do którego nie uzyskano dostępu).

Średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

- W grupie pacjentów przyjmujących prednizon w połączeniu z metotreksatem średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie został osiągnięty. Natomiast średni okres do wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie prednizonu wyniósł 16,7 mies., natomiast w grupie prednizonu i cyklosporyny 53,3 mies. Ryzyko względne dla osiągnięcia średniego okresu do wystąpienia niepowodzenia leczenia było **IS** wyższe dla grupy stosującej prednizon w monoterapii w porównaniu z terapiami złożonymi **RR 1,95 (95% CI 1,20; 3,15) (p=0,009)** (punkt końcowy analizowano z zastosowaniem metody Kaplana – Meiera).
- Niepowodzenie leczenia zaraportowano u 17 pacjentów z grupy przyjmującej prednizon + metotreksat (13,9 x 1000 pacjentomiesięcy), u 30 pacjentów z grupy prednizonu (częstość 30,5 x 1000 pacjentomiesięcy) i u 20 pacjentów z grupy prednizonu i cyklosporyny (17,5 x 1000 pacjentomiesięcy).
- Średni czas do reaktywacji choroby nie różnił się **IS** między grupami (p=0,39).

Zaprzestania stosowania prednizonu

- Średni czas do zaprzestania stosowania prednizonu w grupie dzieci stosującej prednizon i metotreksat wyniósł 29,7 mies. i był zbliżony do czasu zaprzestania stosowania prednizonu w grupie stosującej prednizon i cyklosporynę – 29,4 mies. i krótszy o 6,1 mies. od czasu osiąganego w grupie pacjentów przyjmujących prednizon w monoterapii (35,8 mies.).
- Prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania prednizonu było **IS** wyższe w grupach stosujących terapię złożoną **RR 1,65 (95% CI 1,24; 2,14) (p=0,002)**. Terapię prednizonem zakończyło 19 pacjentów z grupy prednizonu (częstość 15,9 x 1000 pacjentomiesięcy), 31 pacjentów z grupy prednizonu i cyklosporyny (27,8 x 1000 pacjentomiesięcy) i 25 pacjentów z grupy przyjmującej prednizon + metotreksat (24,4 x 1000 pacjentomiesięcy).

### Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

#### a) Śmiertelność

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie trwania badania (zarówno w grupie placebo, jak i metotreksatu). W badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

#### b) Zdarzenia niepożądane

**Tabela 17. Wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych u przynajmniej 5% pacjentów z którejkolwiek z grup (Ruperto 2015)**

Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p*
	PR	PR + CsA	PR + MTX	
Zdarzenia niepożądane (AE) (liczba)	51 <sup>^</sup>	128 <sup>^</sup>	74 <sup>^</sup>	0,77

Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p*
	PR	PR + CsA	PR + MTX	
Średnia (zakres) liczba zdarzeń na pacjenta	0 (0;8) <sup>#</sup>	1,5 (0;20) <sup>#</sup>	1 (0;8) <sup>#</sup>	<b>0,004</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1/47 (2%)	5/46 (11%)	2/46 (4%)	0,17
Czasowa lub stała rezygnacja z powodu AE	1/47 (2%)	10/46 (22%)	10/46 (22%)	<b>0,009</b>
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	10/47 (21%)	27/46 (59%)	9/46 (20%)	<b>&lt;0,0001</b>
Nadmierne owłosienie	5/47 (11%)	8/46 (17%)	1/46 (2%)	<b>0,004</b>
Hirsutyzm	1/47 (2%)	11/46 (24%)	1/46 (2%)	<b>0,0002</b>
Łysienie	1/47 (2%)	4/46 (9%)	2/46 (4%)	-
Zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego	9/47 (19%)	24/46 (52%)	9/46 (20%)	<b>0,0004</b>
Mdłości	3/47 (6%)	4/46 (9%)	4/46 (9%)	-
Ból brzucha lub ból w nadbrzuszu	2/47 (4%)	7/46 (15%)	0/46 (0%)	<b>0,008</b>
Zakażenia i zarażenia	5/47 (11%)	14/46 (30%)	14/46 (30%)	<b>0,03</b>
Zaburzenia endokrynne	9/47 (19%)	6/46 (13%)	9/46 (20%)	-
Zespół Cushinga	9/47 (19%)	6/46 (13%)	9/46 (20%)	-
Badania	3/47 (6%)	8/46 (17%)	6/46 (13%)	-
Wzrost masy ciała	3/47 (6%)	1/46 (2%)	3/46 (7%)	-
Wzrost poziomu kreatyniny	0/47 (0%)	3/46 (7%)	0/46 (0%)	-
Zaburzenia układu nerwowego	3/47 (6%)	9/46 (20%)	2/46 (4%)	-
Bóle głowy	1/47 (2%)	5/46 (11%)	1/46 (2%)	-
Zaburzenia ogólne i odczyn w miejscu podania	1/47 (2%)	9/46 (20%)	2/46 (4%)	<b>0,008</b>
Zaburzenia mięśnioszkieletowe i tkanki łącznej	1/47 (2%)	5/46 (11%)	4/46 (9%)	-
Zaburzenia psychiatryczne	2/47 (4%)	5/46 (11%)	4/46 (9%)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3/47 (6%)	4/46 (9%)	4/46 (9%)	-
Zaburzenia naczyniowe	2/47 (4%)	7/46 (15%)	1/46 (2%)	-
Zaburzenia kardiologiczne	0/47 (0%)	3/46 (7%)	1/46 (2%)	-



Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p*
	PR	PR + CsA	PR + MTX	
Tachykardia	0/47 (0%)	3/46 (7%)	0/46 (0%)	-
Zaburzenia wzroku	0/47 (0%)	3/46 (7%)	3/46 (7%)	-

\*autorzy badania zamieścili informację, iż podano jedynie wartości p wskazujące na IS różnice

^podano liczbę zdarzeń (u jednego pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie)

#wyniki podano jako średnią liczbę zdarzeń przypadającą na pacjenta

Zakażenia i zarażenia występowały z taką samą częstością w grupie pacjentów stosujących prednizon z metotreksatem i prednizon z cyklosporyną. Występowały one IS częściej w grupach stosujących terapię złożoną niż w grupie prednizonu. Dwa poważne zdarzenia niepożądane mające miejsce w grupie dzieci stosujących prednizon w połączeniu z metotreksatem to: wystąpienie zanokcicy, które nie było związane ze stosowaniem leków (metotreksat wycofano ze względu na psychologiczny brak tolerancji leku) i wystąpienia zapalenia tkanki podskórnej (zatrzymano podawanie prednizonu i metotreksatu).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego lub stałego przerwania leczenia w grupie przyjmującej prednizon z metotreksatem wystąpiły u 10 pacjentów (11 zdarzeń) i obejmowały: wzrost poziomu aminotransferazy, mdłości, zapalenie wątroby, utratę włosów, hirsutyzm, choroby płuc, obrzęk w miejscu podania, kołatanie serca, zespół Cushinga i zapalenie tkanki podskórnej.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii

W populacji z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykazano, iż metotreksat nie jest lepszy od placebo biorąc pod uwagę punktację Mayo i możliwość rezygnacji ze sterydoterapii w 16 tyg. terapii. Jednocześnie wykazał on wyższą skuteczność w zakresie osiągnięcia remisji klinicznej w 16 tyg. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa metotreksatu jedynymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały istotnie statystycznie częściej (ponad 5 krotnie) były nudności i wymioty.

W młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym wykazano, iż terapię złożoną z metotreksatu i prednizonu oraz cyklosporyny i prednizonu mają podobną skuteczność w ocenie poprawy objawów. Nie mniej jednak przy zastosowaniu powyższych terapii poprawa następowała IS częściej niż w przypadku monoterapii prednizonem. Metotreksat z prednizonem wpływał istotnie statystycznie na wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia i skrócenie czasu stosowania prednizonu. Jednocześnie u pacjentów stosujących terapię złożoną z prednizonu i metotreksatu rzadziej występowały zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej, nadmierne owłosienie, zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, w tym ból brzucha, zaburzenia w obrębie układu nerwowego i zaburzenia naczyniowe niż w grupie pacjentów stosujących terapię złożoną z prednizonu i cyklosporyny. Pacjenci stosujący terapię łączoną prednizonem i metotreksatem częściej niż osoby stosujące prednizon w monoterapii czasowo lub na stałe rezygnowały z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych i doświadczały zakażeń i zarażeń, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych, natomiast rzadziej występowało u tych pacjentów nadmierne owłosienie.

### 7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej

W ocenie badań randomizowanych zastosowano metodę Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), natomiast przeglądy systematyczne oceniono w skali AMSTAR.

**Tabela 18. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane**

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie
<b>Carbonnel 2016</b>	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
<b>Ruperto 2015</b>	niskie	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań:

- W badaniu Carbonnel 2016 do 24 tyg. badania odnotowano bardzo wysoki odsetek utartych pacjentów zarówno w grupie otrzymującej placebo – 26 pacjentów z 51, jak i w grupie otrzymującej metotreksat – 20 pacjentów z 60. Jedną z głównych przyczyn rezygnacji z udziału w badaniu była utrzymująca się choroba – 12 pacjentów z grupy placebo i 8 pacjentów z grupy metotreksatu. Dodatkowo pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu do 16 tyg. byli traktowani jak pacjenci, u których doszło do niepowodzenia terapii. Tym samym 13 pacjentów z grupy placebo i 8 pacjentów z grupy metotreksatu zostało przydzielonych do grupy z niepowodzeniem leczenia, chociaż z uwagi na obecność choroby zrezygnowało 9 osób w grupie placebo i jedynie 3 osoby w grupie metotreksatu. Powyższe podejście może wpływać na niekorzyść metotreksatu.
- W badaniu Ruperto 2015 pacjenci z grupy prednizon + cyklosporyna charakteryzowali się najwyższą masą ciała spośród grup badanych. Masa ciała pacjentów w tej grupie wyniosła średnio 31 kg, podczas gdy w grupie przyjmującej prednizon wynosiła ona 23,2 kg, a w grupie przyjmującej prednizon z metotreksatem 24,3 kg. Należy zauważyć, iż tkanka tłuszczowa może być źródłem markerów stanu zapalnego.
- Badanie Ruperto 2015 było badaniem open-label z punktami końcowymi ocenianymi subiektywnie, stąd istnieje w nim duże ryzyko wpływu braku zaślepienia uczestników badania i lekarzy na uzyskiwane punkty końcowe.
- Część wyników badania Ruperto 2015 została przedstawiona na wykresach, stąd nie ma możliwości ich ekstrakcji.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak badań i przeglądów systematycznych, w których metotreksat byłby oceniany w większej liczbie chorób o podłożu autoimmunologicznym. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczyły jedynie w 4 wskazaniach: polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym, pierwotnej marskości żółciowej wątroby oraz w zapaleniu naczyń ograniczonym do zajęcia nerek. Odnaleziona badania pierwotne dotyczyły natomiast jedynie dwóch wskazań: wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego.

### 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Metex i Ebetrexat

Do działań niepożądanych, wymienionych w ChPL Metex występujących bardzo często należą: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie aktywności aminotransferaz. Jako częste działania niepożądane (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wymienione są leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień, świąd. W ChPL wskazano również, iż występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstotliwości podawania leku, jednakże ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po niewielkich dawkach.

ChPL leku Ebetrexat wśród działań niepożądanych występujących bardzo często wymienia ponadto: wymioty, ból brzucha oraz zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, a także zwiększenie stężenia bilirubiny. Nie wymienia natomiast niestrawności. Wśród działań niepożądanych występujących często

wymienione są dodatkowo parestezje. W powikłaniach płucnych wskazano powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem).

Źródło: ChPL Metex (data wydania pierwszego pozwolenia: 15.06.2015)

ChPL Ebetrexat (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 29.05.2015)

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

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), leki zawierające metotreksat: Ebetrexat i Metex we wnioskowanych dawkach i opakowaniach są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach:

- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Poziomem odpłatności za leki Ebetrexat i Metex we wnioskowanych dawkach i opakowaniach jest ryczałt.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 19. Refundacja leków Ebetrexat i Metex we wnioskowanych dawkach i opakowaniach**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	20,13	21,14	26,81	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	26,89	28,23	34,96	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	40,33	42,35	51,08	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	53,77	56,46	66,6	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	67,23	70,59	82,13	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	80,67	84,7	97,43	ryczałt	3,20
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,15 ml	5909990791286	241,56	253,64	272,48	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,2 ml	5909990791347	322,08	338,18	359,13	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,3 ml	5909990791392	483,12	507,28	532,46	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,4 ml	5909990791477	644,16	676,37	705,78	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,5 ml	5909990791521	805,2	845,46	879,1	ryczałt	12,8
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.- strz.po 0,6 ml	5909990928125	966,24	1014,55	1052,41	ryczałt	15,36

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

[Źródło: Komunikat DGL z dn. 21 grudnia 2016 roku; data dostępu: 09.01.2017 r.]

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W roku 2016 widoczny jest spadek wydanych opakowań leku Ebetrexat w porównaniu do 2015 r. (Zakładając, że liczba wydanych opakowań leku w każdym miesiącu jest taka sama, liczba wydanych opakowań leku Ebetrexat powinna w okresie styczeń-wrzesień 2016 wynieść około 76 881, aby pozostać na zbliżonym poziomie do roku 2015. W każdej grupie opakowań leku Ebetrexat według kodu EAN widoczny jest spadek liczby wydanych opakowań. Ogółem spadek liczby wydanych opakowań wynosi 68%). Może być to spowodowane problemami z dostępnością tego leku. Leki Ebetrexat oraz Metex zostały bowiem wymienione w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2016 r., 29 kwietnia 2016 r., 8 czerwca 2016 r., 13 lipca 2016 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium RP.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych DGL. Kwota refundacji leków Ebetrexat i Metex dotyczy wszystkich wskazań objętych refundacją i wynosi odpowiednio 1 417 050 zł i 33 629 880,56 zł. Na tej podstawie trudno oszacować, jakie wydatki podmiot zobowiązany ponosi na refundację leków Ebetrexat i Metex we wskazaniach choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

**Tabela 20. Wartość refundacji cen leków zawierających metotreksat według kodów EAN w roku 2015 oraz 2016 (dane za okres styczeń-wrzesień)**

Nazwa leku	Kod EAN	2015		2016 (styczeń-wrzesień)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]
Ebetrexat	5907626701852	1 268,00	29 968,10	568,00	13 410,48
	5907626701913	10 932,00	347 593,92	3 257,00	103 637,52
	5907626702033	29 087,00	1 393 117,56	8 095,00	387 991,80
	5909990735235	22 306,00	1 414 944,56	7 697,00	488 297,00
	5909990735266	34 041,00	2 688 119,33	4 250,00	335 702,10
	5909990735297	4 874,00	459 289,82	934,00	88 010,82
	<b>Łącznie</b>	<b>102 508</b>	<b>6 333 033,29</b>	<b>24 801</b>	<b>1 417 050</b>
Metex	5909990791286	632,92	170 282,46	771,25	207 319,93
	5909990791347	7 167,99	2 541 428,05	4 946,83	1 752 448,25
	5909990791392	13 048,97	6 858 355,62	16 611,08	8 723 320,20
	5909990791477	16 654,04	11 601 773,79	15 327,87	10 669 070,20
	5909990791521	14 826,63	12 864 248,15	13 226,70	11 466 671,51
	5909990928125	939,83	976194,50	781,50	811 050,47
	<b>Łącznie</b>	<b>53 270,38</b>	<b>35 012 282,57</b>	<b>51 665,23</b>	<b>33 629 880,56</b>

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 21 grudnia 2016 roku]

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.01.2017 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków: Ebetrexat i Metex zawierających substancję czynną metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w tym samym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania AOTM-OT-434-34/2014.

### Problem zdrowotny

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego).

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzowało jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę najczęściej występujące schorzenia, m.in.:

- zapalenie tarczycy typu Hashimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

### Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na dużą liczbę jednostek chorobowych kwalifikowanych jako choroby autoimmunologiczne, atakujących różne układy organizmu, zróżnicowanie stosowanych leków jest szerokie. Jednak ze względu na wspólne podłoże omawianych chorób, w ich leczeniu stosuje się przede wszystkim leki immunosupresyjne. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne i ekspertów leków należą m.in.: glikokortykosteroidy, cyklosporyna i immunoglobuliny.

## **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o 4 przeglądy systematyczne i 2 badania pierwotne.

W leczeniu polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic badania pierwotne wyższej jakości wykazały korzystny profil bezpieczeństwa metotreksatu względem komparatorów. Dodatek metotreksatu do terapii glikokortykosteroidami wpływał na zmniejszenie ich dawki.

W przeglądzie dotyczącym zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego wskazano na lepszy profil bezpieczeństwa metotreksatu względem AZA i CsA. Zdaniem analityków Agencji przedstawione wyniki badań nie pozwalają jednak na wyciągnięcie takiego wniosku.

Przegląd dotyczący pierwotnej marskości wątroby wykazał podobną skuteczność metotreksatu stosowanego w monoterapii i w terapii złożonej w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami. Jednakże wskazał jednocześnie na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w porównaniu z kwasem ursodeoksycholowym i w porównaniu do grupy nieprzyjmującej żadnej interwencji (pacjenci tylko obserwowani).

U pacjentów z zapaleniem naczyń ograniczonym do zajęcia nerek podczas terapii metotreksatem częściej niż podczas terapii cyklofosfamidem dochodziło do nawrotu.

W badaniu przeprowadzonym na populacji z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego metotreksat nie był lepszy niż placebo w poprawie punktacji Mayo i możliwości rezygnacji ze sterydoterapii w 16 tyg., natomiast wykazał wyższą skuteczność w osiągnięciu remisji klinicznej w 16 tyg. Podczas terapii metotreksatem nudności i wymioty występowały 5 krotnie częściej.

Na podstawie badania dotyczącego populacji dzieci z młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym można wywnioskować, iż terapie złożone z metotreksatu i prednizonu oraz cyklosporyny i prednizonu mają podobną skuteczność o ocenie poprawy objawów. U pacjentów stosujących prednizon w połączeniu z metotreksatem rzadziej występowały zdarzenia niepożądane niż u pacjentów stosujących prednizon z cyklosporyną.

## **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Nie odnaleziono nowych wytycznych postępowania klinicznego (tj. opublikowanych po 2014 r.) dla następujących chorób: autoimmunologicznego zapalenia błony śluzowej żołądka, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, zespołu Guillaina-Barre'go, zespołu Goodpasture'a i bielactwa. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do 21 jednostek chorobowych związanych z chorobami autoimmunologicznymi, łącznie 35 rekomendacje.

We wskazaniach: cukrzyca typu I, choroba Graversa-Basedova, choroba Hasimoto, choroba Addisona; małopłytkowość, stwardnienie rozsiane, mikroskopowe zapalenie jelita grubego, marskość wątroby odnaleziono wytyczne klinicznie nie wymieniają metotreksatu jako jednej z opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, pęcherzycy, zespołu Sjögrena, miastemii, zapalenia mięśni, zapalenia dróg żółciowych, polimigali, układowego zapalenia naczyń, zapalnej choroby jelit, tocznia i twardziny rekomendacje wymieniają metotreksat w monoterapii lub terapii łączonej jako jedną z opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, które zostały opublikowane po 2014 roku odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach. W przeprowadzonych analizach w latach ubiegłych tj. w 2013 i 2014 r. odnaleziono łącznie 6 rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej metotreksat. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne i dotyczyły jedynie zarejestrowanych wskazań.

## **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Na podstawie danych NFZ zaczerpniętych z komunikatów DGL można wnioskować, że wartość refundacji preparatów zawierających metotreksat (objętych oceną: Ebetrexat – 6 kodów EAN i Metex – 6 kodów EAN) wyniosła ok. 41 mln zł w 2015 roku, a dla okresu styczeń-wrzesień 2016 r. wyniosła ok. 35 mln zł. Przy czym należy zaznaczyć, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Należy zwrócić uwagę, że występowały problemy z dostępnością leku Ebetrexat w roku 2016.

## **Opinia ekspertów klinicznych**

Eksperci z różnych dziedzin medycznych jednoznacznie wskazują, że metotreksat od lat jest stosowany w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, dlatego powinien być nadal finansowany ze środków publicznych.

Podkreślany jest również fakt, że metotreksat ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa, wykazuje relatywnie mało interakcji, i jest dobrze tolerowany przez chorych. Ponadto jest jedną z najtańszych technologii stosowanych w analizowanych wskazaniach.



## 10. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Carbonnel 2016	Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J et al Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis, <i>Gastroenterology</i> 2016;150:380–388
Ruperto 2016	Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial, <i>Lancet</i> . 2016 Feb 13;387(10019):671-8.
Buttgereit 2016	Buttgereit F, Dejaco Ch, Matteson EL, Dasgupta B et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis A Systematic Review, <i>JAMA</i> . 2016 Jun 14;315(22):2442-58
Vermaak 2015	Vermaak E, Tansley SL, McHugh NJ, The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review, <i>Clin Rheumatol</i> . 2015 Dec;34(12):2089-95
Walters 2015	Walters G, Willis NS, Craig JC, Interventions for renal vasculitis in adults (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 9. Art. No.: CD003232.
Zhu 2015	Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang G-Q Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Efficacy and Safety of UDCA-Based Therapies in Primary Biliary Cirrhosis, <i>Medicine</i> 94(11):e609

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ABN 2015	Sussman J., et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. <i>Practical Neurology</i> . 2015;15:199–206
ABN 2015	Scolding N, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Practical Neurology</i> . 2015; 0:1–7.
ACG 2015	Keith D., et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> . Kwiecień 2015.112.
ACR 2015	Tunnicliffe D., et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> . Październik 2015, 67(10): 1440–1452.
ACR 2016	Carsons S., et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's : Use of Biologics, Management of Fatigue and Inflammatory Musculoskeletal Pain. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> . DOI 10.1002/acr.22968
ADA 2014	Chiang J., et al. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. <i>Diabetes Care</i> . Czerwiec 2014. DOI: 10.2337/dc14-1140.
ADA 2016	Cefalu W., et al. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. <i>Diabetes Care</i> . Styczeń 2016. 39(1.)
AWMF 2015	Eming R, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. <i>Journal of German Society of Dermatology</i> 2015. DOI: 10.1111/ddg.12606.
BSR BHPR 2016	Denton C, et al BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. <i>Rheumatology</i> . doi:10.1093/rheumatology/kew224.
CARRA 2016	Huber A., et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash <i>The Journal of Rheumatology</i> . 2016. DOI: 10.3899/jrheum.160688.
CCM 2013	CancerCare Manitoba. Evidence-Based Recommendations for the Management of Immune Thrombocytopenia. <i>CancerCare Manitoba Practice Guideline: Disease Management</i> . Czerwiec 2013.
DDG 2014	Sunderkötter C, et al. Guidelines on dermatomyositis – excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. <i>Journal of German Society of Dermatology</i> 2014. DOI: 10.1111/ddg.12909.
EASL 2015	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. <i>Journal of hepatology</i> . Czerwiec 2015;30.
EDF 2016	Nast A, et al. S2k - European Dermatology Forum Guideline for the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus. <i>European Dermatology Forum</i> .
EDF EADV 2015	Hertl M, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). <i>Journal of European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2015; 29: 405–414.
EFNS ENS 2014	Kerty E, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. <i>European Journal of Neurology</i> . 2014; 21: 687–693.
ELAR ACRCI 2015	Dejaco C, et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica. <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> . Październik 2015; 67(10): 2569–2580.

ES 2015	Bornstein S, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2015. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.
ETA 2014	Lazarus J, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. <i>European Thyroid Journal</i> . 2014;3:76–94.
ETA 2015	Biondi B, et al. 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. <i>European Thyroid Journal</i> . 2015;4:149–163.
EULAR ERA EDTA 2016	Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2016;0:1–12.
IHDSG 2014	Komori A, et al. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology Research</i> . 2014; 44(1): 71–90.
JDA 2014	Amagai M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. <i>Journal of Dermatology</i> 2014; 41: 471–486.
JIM 2014	Husebye E, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. <i>Journal of Internal Medicine</i> . 2014; 275: 104–115.
JSG 2015	Fukui H, et al Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. <i>Journal of Gastroenterology</i> 2016; 51:629–650.
KIS 2014	Vollenhoven R, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2014;73:958–967.
MGFA 2016	Sanders D, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. <i>Neurology</i> . 2016;87:419–425
NICE 2015	NICE, Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. 26.08.2015; nice.org.uk/guidance/ng17.
NZSG 2015	Eliadou E, et al. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. <i>New Zealand Medical Journal</i> . Październik 2015; 128 (1423).
PTD 2016	Woźniak K, et al. Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. <i>Przegląd Dermatologiczny</i> . 2016; 103: 19–34.
SMCG 2015	Fernandez-Banares F, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2016; 43: 400–426.
SSF 2016	Vivino F, et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. <i>Rheumatic Disease Clinics of North America</i> . 2016; 42: 531–551.
SSG 2015	Hughes M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. <i>Rheumatology</i> . 2015; 54:2015–2024.
TCS 2016	Nguyen G, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of 1 IBD in Pregnancy. <i>Gastroenterology</i> . DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003.
TUCCG 2015	Bressler B, et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Non-Hospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001.

### Pozostałe publikacje

ChPL Ebetrexat	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja 29.05.2015 r.)
ChPL Metex	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja 29.05.2015 r.)
AOTM-OT-434-34/2014	Ebetrexat, Metex (metotreksat) w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL
AOTM-OT-434-36/2013	Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych
AOTM-OT-434-4/2012	Leki stosowane w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym zawierające substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A

## 11. Załączniki

### Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-OT-434-34/2014: Ebetrexat, Metex (metotreksat) w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013: Azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Opracowanie nr AOTM-OT-434-4/2012: Leki stosowane w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym zawierające substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A – opracowanie dla Rady Przejrzystości.

### Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.12.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((((((((((("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])) OR (((guideline*[Title/Abstract] OR Guidance*[Title/Abstract] OR recommendation*[Title/Abstract] OR standard*[Title/Abstract] OR consensus*[Title/Abstract]))) OR (((EvidenceBased[Title/Abstract] OR Evidence Based[Title/Abstract] OR Evidence-Based[Title/Abstract] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("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 ("Review"[Publication Type] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR (((sjogren*[Title/Abstract] OR Sjogren*[Title/Abstract] OR sicca[Title/Abstract])) AND syndrome[Title/Abstract])) OR ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR ("Vitiligo"[Mesh] OR vitiligo[Title/Abstract]) OR ("Pemphigus"[Mesh] OR pemphigus[Title/Abstract]) OR ("Dermatomyositis"[Mesh] OR (Dermatopolymyositis[Title/Abstract] OR Dermatopolymyositides[Title/Abstract]) OR (Dermatomyositis[Title/Abstract] OR dermatomyositides[Title/Abstract])) OR ((scleroderma[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (((("Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR ((lung purpura[Title/Abstract] AND nephritis[Title/Abstract]) OR ((Hypersensitivity[Title/Abstract] AND angitis[Title/Abstract]) OR ((AntiGBM[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR ((AntiGlomerular Basement Membrane[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR ((Goodpasture*[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]))) OR (((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR (((primary[Title/Abstract] AND sclerosing[Title/Abstract])) AND cholangitis[Title/Abstract])) OR (((((((pernicious[Title/Abstract] OR biermer*[Title/Abstract]) OR addison*[Title/Abstract] OR AddisonBiermer[Title/Abstract]) AND ((anemia[Title/Abstract] OR anaemia[Title/Abstract])) OR Congenital intrinsic factor deficiency[Title/Abstract] OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR (((("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR ((cold[Title/Abstract] AND antibody[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR ((cold[Title/Abstract] AND (haemagglutinin[Title/Abstract] OR agglutinin[Title/Abstract])) AND ((haemoglobinuria[Title/Abstract] OR hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR ((cold[Title/Abstract] AND ((haemagglutinin[Title/Abstract] OR agglutinin[Title/Abstract])) AND disease*[Title/Abstract]) OR ((autoimmune[Title/Abstract] AND (hemolytic[Title/Abstract] OR haemolytic[Title/Abstract])) AND disease*[Title/Abstract]) OR (((autoimmune[Title/Abstract] AND ((hemolytic[Title/Abstract] OR haemolytic[Title/Abstract])) AND (anemia[Title/Abstract] OR anaemia[Title/Abstract])) OR (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ((idiopathic[Title/Abstract] AND proctocolitis[Title/Abstract]) OR ((ulcerative[Title/Abstract] AND rectosigmoiditis[Title/Abstract]) OR (((ulcerative[Title/Abstract] OR gravis[Title/Abstract])) AND ((colitis[Title/Abstract] OR colitides[Title/Abstract]))) OR (((("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR ((Werlhof[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR ((idiopathic[Title/Abstract] AND immune[Title/Abstract] AND thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR ((idiopathic[Title/Abstract] AND ((purpura[Title/Abstract] AND thrombocytopenic[Title/Abstract])) OR ((immune[Title/Abstract] AND ((purpura[Title/Abstract] AND thrombocytopenic[Title/Abstract])) OR (((multiple[Title/Abstract] OR disseminated[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract]) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR (((("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR ((acute[Title/Abstract] AND	392

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	inflammatory[Title/Abstract] AND Polyradiculoneuropathy[Title/Abstract]) OR (((acute[Title/Abstract] AND infectious[Title/Abstract] AND polyneuritis[Title/Abstract])) OR (((acute[Title/Abstract] AND autoimmune[Title/Abstract] AND neuropathy[Title/Abstract])) OR ((Guillain\$Barre[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract])) OR ((Myasthenia Gravis*[Mesh] OR (gravis[Title/Abstract] AND myasthenia[Title/Abstract]))) OR (((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR (autoimmune[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) OR (((((((autoimmune[Title/Abstract] OR (hashimoto[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract])) AND ((thyroiditis[Title/Abstract] OR thyroiditides[Title/Abstract])) OR Hashitoxicosis[Title/Abstract] OR (Lymphadenoid[Title/Abstract] AND goitre[Title/Abstract])) OR ((Struma[Title/Abstract] AND ((lymphomatosa[Title/Abstract] OR hashimoto[Title/Abstract])) OR ((hashimoto[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract])) OR "Hashimoto Disease"[Mesh])) OR (((Hyperthyroidism[Title/Abstract] AND autoimmune[Title/Abstract]) OR (((Exophthalmic[Title/Abstract] OR toxic[Title/Abstract] AND goitre[Title/Abstract])) OR (((graves*[Title/Abstract] OR basedow*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR (((((((insulin\$dependent[Title/Abstract] OR type\$1[Title/Abstract] OR brittle[Title/Abstract] OR juvenile\$onset[Title/Abstract] OR sudden\$onset[Title/Abstract]) AND diabetes[Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (((((((("Addison Disease"[Mesh] OR (autoimmune[Title/Abstract] AND adrenalitis[Title/Abstract]) OR (addison*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]) OR hypoadrenalism[Title/Abstract] OR hypocortisolism[Title/Abstract] OR (((primary[Title/Abstract] AND adrenal[Title/Abstract]) AND hypofunction[Title/Abstract]) OR (((primary[Title/Abstract] AND adrenocortical[Title/Abstract]) AND insufficiency[Title/Abstract]) OR (((primary[Title/Abstract] AND adrenal[Title/Abstract]) AND insufficiency[Title/Abstract])) OR (((((((atrophic[Title/Abstract] OR autoimmune[Title/Abstract] AND (gastritis[Title/Abstract] OR gastritides[Title/Abstract])) OR "Gastritis, Atrophic"[Mesh]) OR (((((((lupoid[Title/Abstract] OR autoimmune[Title/Abstract] AND (hepatitis[Title/Abstract] OR Hepatitides[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((((((primary biliary[Title/Abstract] OR Chronic Nonsuppurative Destructive[Title/Abstract]) AND cholangitis[Title/Abstract]) OR (primary biliary[Title/Abstract] AND cirrhosis[Title/Abstract]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh])) AND ((methotrexate[Title/Abstract] OR "Methotrexate"[Mesh])) AND ("2015/01/03"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	autoimmune.ab,kw,ti.	162198
2	"disease*" .ab,kw,ti.	3688504
3	1 and 2	121894
4	exp autoimmune disease/	430016
5	3 or 4	470680
6	hashimoto.ab,kw,ti.	2159
7	lymphocytic.ab,kw,ti.	50122
8	hashitoxicosis.ab,kw,ti.	68
9	lymphadenoid.ab,kw,ti.	22
10	lymphomatosa.ab,kw,ti.	23
11	struma.ab,kw,ti.	876
12	syndrome.ab,kw,ti.	870399
13	thyroiditis.ab,kw,ti.	13116
14	thyroiditides.ab,kw,ti.	7
15	13 or 14	13120
16	1 or 6	163534
17	15 and 16	7361
18	7 and 15	1368
19	6 or 10	2179
20	11 and 19	23
21	goitre.ab,kw,ti.	3366
22	9 and 21	2
23	exp hashimoto disease/ or exp autoimmune thyroiditis/ or exp hashimoto encephalopathy/	13569
24	8 or 17 or 18 or 20 or 22 or 23	15392
25	"graves*" .ab,kw,ti.	14874
26	"basedow*" .ab,kw,ti.	860
27	Hyperthyroidism.ab,kw,ti.	17403
28	exophthalmic.ab,kw,ti.	1
29	toxic.ab,kw,ti.	208919
30	diffuse.ab,kw,ti.	146243
31	29 and 30	2389
32	25 or 26	15330
33	2 and 32	13106
34	28 or 29 or 31	208920
35	21 and 34	567
36	1 and 27	2089
37	exp Graves disease/	15588
38	33 or 35 or 36 or 37	18970

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
39	insulin\$dependent.ab,kw,ti.	212
40	type 1.ab,kw,ti.	181143
41	brittle.ab,kw,ti.	3663
42	juvenile-onset.ab,kw,ti.	2277
43	sudden-onset.ab,kw,ti.	9401
44	diabetes.ab,kw,ti.	572269
45	39 or 40 or 41 or 42 or 43	196254
46	44 and 45	61373
47	exp insulin dependent diabetes mellitus/	88775
48	46 or 47	102940
49	"addison*".ab,kw,ti.	2932
50	primary.ab,kw,ti.	1466451
51	adrenal.ab,kw,ti.	87945
52	adrenocortical.ab,kw,ti.	13457
53	insufficiency.ab,kw,ti.	89831
54	hypofunction.ab,kw,ti.	3678
55	hypocortisolism.ab,kw,ti.	515
56	hypoadrenalism.ab,kw,ti.	421
57	adrenatitis.ab,kw,ti.	175
58	2 and 49	2585
59	50 and 51 and 54	32
60	50 and 51 and 53	1513
61	1 and 57	98
62	50 and 52 and 53	217
63	exp Addison disease/	3366
64	55 or 56 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63	5810
65	gastritis.ab,kw,ti.	22614
66	gastritides.ab,kw,ti.	19
67	atrophic.ab,kw,ti.	19313
68	65 or 66	22616
69	1 or 67	180700
70	68 and 69	5463
71	gastritis.ab,kw,ti.	22614
72	exp atrophic gastritis/	4796
73	70 or 72	6743
74	hepatitis.ab,kw,ti.	218258
75	hepatitides.ab,kw,ti.	301
76	lupoid.ab,kw,ti.	207
77	74 or 75	218346
78	1 or 76	162348
79	77 and 78	11696
80	exp autoimmune hepatitis/	9224
81	79 or 80	14094
82	biliary.ab,kw,ti.	78343
83	cirrhosis.ab,kw,ti.	96321
84	cholangitis.ab,kw,ti.	16213
85	Chronic Nonsuppurative Destructive.ab,kw,ti.	50
86	50 and 82 and 83	9134
87	50 and 82 and 84	4130
88	84 and 85	50
89	exp primary biliary cirrhosis/	8409
90	86 or 87 or 88 or 89	13031
91	sclerosing.ab,kw,ti.	15999
92	50 and 84 and 91	6025
93	exp primary sclerosing cholangitis/	6791
94	92 or 93	7925
95	pernicious.ab,kw,ti.	2711
96	"biermer*".ab,kw,ti.	127
97	addison-biermer.ab,kw,ti.	17
98	congenital intrinsic factor deficiency.ab,kw,ti.	0
99	anemia.ab,kw,ti.	111342
100	anaemia.ab,kw,ti.	31730
101	99 or 100	140942
102	49 or 95 or 96 or 97	5592
103	101 and 102	2060
104	exp pernicious anemia/	2661
105	98 or 103 or 104	3120
106	colitis.ab,kw,ti.	71978
107	ulcerative.ab,kw,ti.	50715
108	gravis.ab,kw,ti.	11656

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
109	idiopathic.ab,kw,ti.	121910
110	Proctocolitis.ab,kw,ti.	371
111	rectosigmoiditis.ab,kw,ti.	24
112	107 or 108	62312
113	106 and 112	43517
114	109 and 110	34
115	107 and 111	20
116	exp ulcerative colitis/	52040
117	113 or 114 or 115 or 116	55541
118	hemolytic.ab,kw,ti.	32702
119	haemolytic.ab,kw,ti.	10400
120	cold.ab,kw,ti.	105745
121	haemagglutinin.ab,kw,ti.	2592
122	agglutinin.ab,kw,ti.	10974
123	"antibod**".ab,kw,ti.	789800
124	haemoglobinuria.ab,kw,ti.	784
125	118 or 119	42554
126	1 and 125	4851
127	101 and 126	4306
128	2 and 126	2588
129	121 or 122	13536
130	2 and 120 and 129	455
131	120 and 122 and 124	9
132	2 and 120 and 123	1119
133	exp autoimmune hemolytic anemia/	5828
134	127 or 128 or 130 or 131 or 132 or 133	8355
135	Thrombocytopenic Purpura.ab,kw,ti.	11946
136	immune.ab,kw,ti.	581127
137	thrombocytopenia.ab,kw,ti.	58525
138	"Werlhof**".ab,kw,ti.	51
139	109 or 136	697637
140	135 and 139	7080
141	109 and 136 and 137	623
142	2 and 138	47
143	exp idiopathic thrombocytopenic purpura/	11670
144	140 or 141 or 142 or 143	13431
145	multiple.ab,kw,ti.	1209596
146	disseminated.ab,kw,ti.	52842
147	sclerosis.ab,kw,ti.	148849
148	145 or 146	1255244
149	147 and 148	87587
150	exp multiple sclerosis/	95698
151	149 or 150	105769
152	Guillain-Barre.ab,kw,ti.	8485
153	acute.ab,kw,ti.	1148591
154	infectious.ab,kw,ti.	208437
155	inflammatory.ab,kw,ti.	699074
156	neuropathy.ab,kw,ti.	76797
157	polyneuritis.ab,kw,ti.	553
158	Polyradiculoneuropathy.ab,kw,ti.	1855
159	12 and 152	8317
160	1 and 153 and 156	383
161	153 and 154 and 157	14
162	153 and 155 and 158	439
163	exp Guillain Barre syndrome/	11098
164	159 or 160 or 161 or 162 or 163	13139
165	Myasthenia.ab,kw,ti.	12328
166	108 and 165	11341
167	exp myasthenia gravis/	14383
168	166 or 167	15100
169	Anti-Glomerular Basement Membrane.ab,kw,ti.	1150
170	Anti-GBM.ab,kw,ti.	1414
171	169 or 170	1935
172	2 and 171	1281
173	Goodpasture.ab,kw,ti.	470
174	12 and 173	336
175	glomerulonephritis.ab,kw,ti.	23719
176	Hypersensitivity angiitis.ab,kw,ti.	42
177	exp Goodpasture syndrome/	1266
178	scleroderma.ab,kw,ti.	13964

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
179	172 or 174 or 175 or 176 or 177	24995
180	systemic.ab,kw,ti.	475723
181	178 and 180	7893
182	exp systemic sclerosis/	21111
183	181 and 182	5974
184	181 or 182	23030
185	Dermatomyositis.ab,kw,ti.	8604
186	Dermatopolymyositis.ab,kw,ti.	104
187	exp dermatomyositis/	10795
188	185 or 186 or 187	11554
189	pemphigus.ab,kw,ti.	6750
190	exp pemphigus/ or exp pemphigus vulgaris/	9075
191	189 or 190	9549
192	vitiligo.ab,kw,ti.	6711
193	exp vitiligo/	8488
194	192 or 193	8936
195	Lupus Erythematosus.ab,kw,ti.	53996
196	exp lupus erythematosus/	78778
197	195 or 196	82227
198	"Sjogren**".ab,kw,ti.	15605
199	"Sjögren**".ab,kw,ti.	184
200	sicca.ab,kw,ti.	3249
201	198 or 199 or 200	17418
202	12 and 201	15814
203	exp Sjogren syndrome/	16708
204	202 or 203	20550
205	5 or 24 or 38 or 48 or 64 or 73 or 81 or 90 or 94 or 105 or 117 or 134 or 144 or 151 or 164 or 168 or 179 or 184 or 188 or 191 or 194 or 197 or 204	777419
206	methotrexate.ab,kw,ti.	46181
207	exp methotrexate/	130521
208	206 or 207	133189
209	205 and 208	43946
210	209 and 2015:2016.(sa_year).	6505
211	209 and 2015:2017.(sa_year).	6515
212	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	159284
213	exp "systematic review"/	149573
214	212 or 213	208017
215	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	121756
216	exp meta analysis/	155213
217	215 or 216	169956
218	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	4313803
219	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	7509934
220	218 and 219	2339584
221	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	618844
222	220 or 221	2573418
223	(consensus and development).ab,kw,ti.	21015
224	(outcomes and research).ab,kw,ti.	123030
225	(evidence and based and medicine).ab,kw,ti.	33170
226	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp outcomes research/	981911
227	223 or 224 or 225 or 226	1102115
228	"consensus**".ab,kw,ti.	159560
229	"standard**".ab,kw,ti.	1277765
230	"recommendation**".ab,kw,ti.	242584
231	"Guidance**".ab,kw,ti.	110694
232	"guideline**".ab,kw,ti.	371225
233	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	411656
234	228 or 229 or 230 or 231 or 232 or 233	2150557
235	214 or 217 or 222 or 227 or 234	4760790
236	211 and 235	2771
239	214 or 217	377973
240	211 and 239	326

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2016 r.)

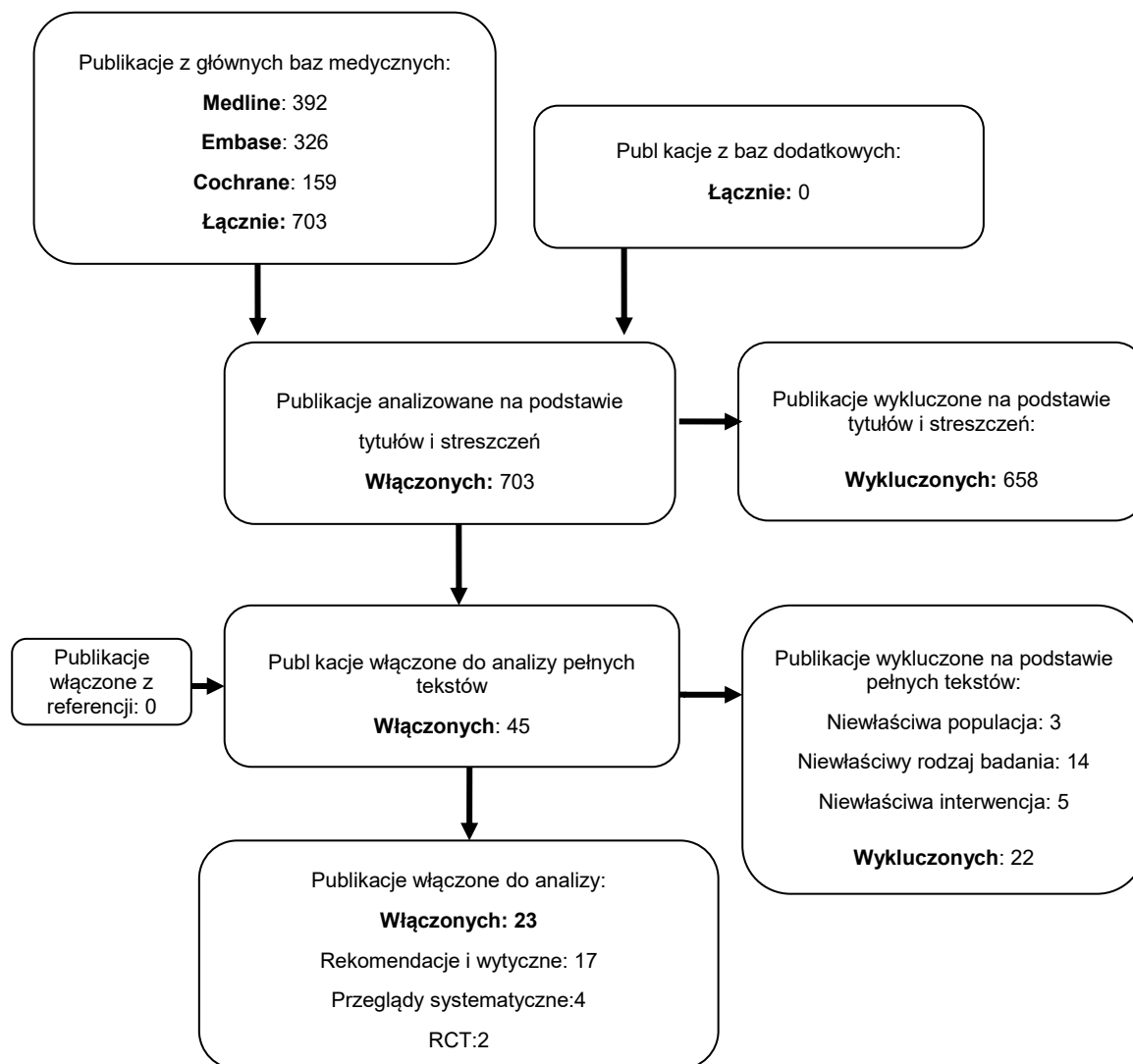
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	autoimmune:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1660
#2	disease*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	226834
#3	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	12725

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 and #2	1336
#5	#4 or #3	13561
#6	hashimoto:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	113
#7	thyroiditis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	235
#8	#6 or #1	1716
#9	#8 and #7	172
#10	MeSH descriptor: [Hashimoto Disease] explode all trees	27
#11	#6 and #2	103
#12	#9 or #11 or #10	200
#13	graves*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1290
#14	#13 and #2	850
#15	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	349
#16	#14 or #15	872
#17	insulin\$dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10813
#18	type 1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48992
#19	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38607
#20	#17 or #18	52495
#21	#20 and #19	19936
#22	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3623
#23	#21 or #22	19936
#24	addison*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#25	primary:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	124446
#26	adrenal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5334
#27	insufficiency:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7296
#28	#24 and #2	67
#29	#25 and #26 and #27	71
#30	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	38
#31	#28 or #29 or #30	127
#32	gastritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1767
#33	#1 and #32	14
#34	MeSH descriptor: [Gastritis, Atrophic] explode all trees	87
#35	atrophic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	753
#36	#35 and #32	250
#37	#33 or #36 or #34	257
#38	hepatitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13358
#39	lupoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#40	#1 or #39	1665
#41	#40 and #38	164
#42	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	14
#43	#41 or #42	164
#44	biliary:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3280
#45	cirrhosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5722
#46	cholangitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	551
#47	#25 and #44	992
#48	#45 or #46	6192
#49	#47 and #48	644
#50	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	251
#51	#49 or #50	659
#52	sclerosing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	657
#53	#25 and #52 and #46	163
#54	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	75
#55	#53 or #54	171
#56	pernicious:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#57	anemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11031
#58	biermer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#59	#24 or #56 or #58	143
#60	#59 and #57	60
#61	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	19
#62	#60 or #61	60
#63	ulcerative:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2399
#64	gravis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	277
#65	colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2754
#66	#63 or #64	2674
#67	#66 and #65	2116
#68	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1044
#69	#67 or #68	2116
#70	hemolytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	937
#71	#57 or #2	232833
#72	#1 and #70	42



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#73	#72 and #71	39
#74	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	5
#75	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	5
#76	#73 or #75	39
#77	thrombocytopenic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	666
#78	purpura:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	807
#79	immune:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13800
#80	idiopathic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5587
#81	#79 or #80	19160
#82	#77 and #78	541
#83	#81 and #82	401
#84	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	172
#85	#83 or #84	401
#86	multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5754
#87	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2205
#88	#86 or #87	5754
#89	Guillain-Barr*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	230
#90	syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48374
#91	#89 and #90	226
#92	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	47
#93	#91 or #92	226
#94	myasthenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	295
#95	#64 and #94	269
#96	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	131
#97	#95 or #96	269
#98	Goodpasture:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#99	#90 and #98	6
#100	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
#101	anti\$glomerular:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#102	anti-glomerular:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#103	basement:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	243
#104	membrane:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10644
#105	#101 and #103 and #104 and #2	8
#106	#105 or #100 or #99	12
#107	scleroderma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	545
#108	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	331
#109	systemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25168
#110	#109 and #107	421
#111	#108 or #110	423
#112	dermatomyositis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111
#113	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	44
#114	#112 or #113	111
#115	pemphigus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	106
#116	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	51
#117	#115 or #116	106
#118	vitiligo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	461
#119	MeSH descriptor: [Vitiligo] explode all trees	187
#120	#118 or #119	461
#122	lupus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1419
#123	Erythematosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1028
#124	#122 and #123	1023
#125	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosis, Systemic] explode all trees	593
#126	#124 or #125	1137
#127	Sjogren*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	403
#128	#90 and #127	392
#129	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	170
#130	#128 or #129	392
#131	#5 or #12 or #16 or #23 or #31 or #37 or #43 or #51 or #55 or #62 or #69 or #76 or #85 or #88 or #93 or #97 or #106 or #111 or #114 or #117 or #120 or #126 or #130	38906
#132	methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7023
#133	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3108
#134	#132 or #133	7023
#135	#131 and #134	1366
#136	#135 Publication Year from 2015	159

## Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



## Siła zaleceń

### Siła zaleceń wg ADA

A- Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, RCT o odpowiedniej mocy tj.:

- dowody z dobrze przeprowadzonych badań wieloośrodkowych,
- dowody z metaanaliz, do których włączono ocenę jakości.

Istotne dowody nieeksperymentalne według zasady „wszystko albo nic”, opracowane przez Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford.

Dowody z dobrze przeprowadzonych RCT, o odpowiedniej mocy tj.:

- dowody z prawidłowo przeprowadzonych badań w jednej lub większej liczbie instytucji,
- dowody z metaanaliz, do których włączono ocenę jakości.

B- Dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych

- dowody z prawidłowo przeprowadzonych prospektywnych badań kohortowych lub rejestrów
- dowody z prawidłowo przeprowadzonych metaanaliz badań kohortowych

Dowody z prawidłowo przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych

C- Dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań

- dowody z RCT z jednym lub większą liczbą większych i trzema lub większą liczbą mniejszych błędów metodologicznych, które mogą wpływać na prawidłowość wyników
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym ryzykiem błędów (takie jak serie przypadków w porównaniu z historyczną grupą kontrolną)
- dowody z serii przypadków lub opisów przypadków.

Sprzeczne dowody z przewagą dowodów wspierających rekomendację.

D- Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne

Jakość dowodów wg ETA

+++ – wysoka, poziom A

++0 – średnia, poziom B

+00 – niska, poziom C

Siła dowodów według ETA

1 – silna rekomendacja

2 – słaba rekomendacja

Ocena rekomendacji według EASL 2015

I – randomizowane badania kliniczne

II-1 – badania kontrolowane bez randomizacji

II-2 – badanie kohortowe lub kliniczno-kontrolne

II-3 – szeregi czasowe, niekontrolowane badania eksperymentalne

III – opinie ekspertów, epidemiologia opisowa

Stopnie rekomendacji według AWMF 2015

Silna rekomendacja – jest rekomendowany

Rekomendacja – może być rekomendowany

Rekomendacja nie rozstrzygnięta – może być rozważony

Negatywna rekomendacja – nie jest rekomendowany

Standardy ustalania poziomu dowodów i stopnia rekomendacji według JDA 2014

A. Klasyfikacja poziomu dowodów

I. Przeglądy systematyczne i/lub metaanalizy

II. Jedno lub więcej randomizowanych badań porównawczych

III. Nierandomizowane badania porównawcze

IV. Analityczne badania epidemiologiczne (badania kohortowe i kliniczno-kontrolne)

V. Badania opisowe (opisy serii przypadków i opsy przypadków)

VI. Opnie ekspertów i indywidualnych specjalistów.

B. Stopień rekomendacji

a. Silna rekomendacja

b. Rekomendowany (skuteczność udowodniona w jednym lub większej licznie raportów opartych na faktach: niskiej jakości – poziom II, wysokiej jakości – poziom III lub bardzo wysokiej jakości – poziom IV).

C1. Zastosowanie rekomendacji może być rozważone, lecz dowody nie są wystarczające (niskiej jakości dowody III i IV, wysokiej jakości dowody V, lub komisyjnie zaakceptowane VI).

C2. Brak dowodów; nie rekomendowane (brak dowodów na skuteczność, lub dowody na brak skuteczności)

D. Rekomenduje się brak stosowania (wysokiej jakości dowody na brak skuteczności lub szkodliwość)

Siła dowodów według Medical Information Network Distribution Service of Japan

1a przeglądy systematyczne/metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych

1b oparte o jedno lub więcej badanie kontrolowane z randomizacją

2a oparte o badanie kontrolowane bez randomizacji (badanie prospektywne)

2b oparte o badanie kontrolowane bez randomizacji (historyczne badanie kohortowe)

3 badanie kliniczno-kontrolne

4 badanie epidemiologiczne (badanie przekrojowe)

5 badanie opisowe (opis przypadku lub serii przypadków)

6 opinie ekspertów oparte o dane pacjentów

A silna rekomendacja o wysokiej sile dowodów

B umiarkowana rekomendacja o umiarkowanej ustalonej sile dowodów:

\* Poparte dowodami o umiarkowanej mocy oraz klinicznie użyteczne

\* Poparte dowodami na wysokim poziomie/silnej mocy, ale nieuwzględniane jako klinicznie użyteczne

\* Siła dowodów jest niska, ale użyteczność kliniczna została potwierdzona w praktyce klinicznej

C1 Rekomendacja powinna być stosowana bez dowodów wysokiej jakości

C2 Rekomendacja nie powinna być stosowana bez dowodów wysokiej jakości

D Rekomendacja nie powinna być stosowana- dowody wskazują na nieefektywność lub działanie szkodzące