



Opinia Rady Przejrzystości
nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, jak również w schorzeniu: łuszczyca leczona metotreksatem.

Uzasadnienie

Kwas foliowy jest witaminą, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Związek ten odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych.

Istnieją liczne publikacje potwierdzające skuteczność suplementacji kwasem foliowym w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono także rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie wiele rekomendacji towarzystw naukowych (krajowych, europejskich i światowych) zalecających suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Cena tej witaminy (B 12 – biotyna) jest niska i produkowana jest na dużą skalę od lat w naszym kraju.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164,



g/w

poz. 1027 z późn. zm.) w związku z 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 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: **acidum folicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas foliowy, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
9	Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	U chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi; łuszczyca leczona metotreksatem
10		Acidum Folicum Richter, tabl. , 15 mg, 30 tabl., 5909990109319		
11		Folacid , tabl. , 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990960811		
12		Folacid , tabl. , 15 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990960910		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

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

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

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów nie jest chorobą rzadką, jednak dane o jej częstości występowania są zróżnicowane regionalnie: 19,8/100 000 (Francja), 86/100 000 (USA, Szwecja), 440/100 000 (Australia). W Polsce, wg dostępnych badań (nie ogólnokrajowych) częstość

występowania wynosi 7/100 000. MIZS może wystąpić w każdym wieku, jednak zachorowania poniżej 6 miesięcy życia, są bardzo rzadkie. Dziewczynki dwukrotnie częściej chorują niż chłopcy.

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

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Otrzymano jedną opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie. Ekspert nie jest konsultantem krajowym ani wojewódzkim; jednoznacznie stwierdza brak alternatywnych świadczeń w wymienionych wskazaniach oraz podkreśla fakt, że dostępna terapia jest tania.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeszukania baz medycznych odnaleziono szereg przeglądów systematycznych, w tym także metaanalizy dokonujące zestawienia badań oceniających skuteczność suplementacji kwasem foliowym oraz jego porównanie z efektywnością kwasu folinowego w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W znakomitej większości, autorzy przytoczonych wcześniej publikacji, wnioskuje, że suplementacja folianami jest wartościowym uzupełnieniem. Zakres skuteczności jest ograniczony. Autorzy wskazują głównie na redukcję działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, redukcję hepatotoksyczności oraz obniżenie poziomu homocysteiny. Niemniej, rozmiar skuteczności (redukcji działań niepożądanych) jest zróżnicowany. W przypadku pozostałych działań niepożądanych, wyniki przeprowadzonych analiz są niespójne, tak

samo jak w przypadku określenia dawki. Spośród 12 cytowanych analiz, jedna nie poleca suplementacji, jako metody z wyboru.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

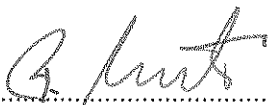
Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzonego przeszukiwanie baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie 14 rekomendacji (krajowych, europejskich i światowych) wskazujących na suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, MIZS oraz wielokrotnie RZS. Wspólnym elementem jest wykorzystanie kwasu foliowego, jednak nie wszystkie źródła definiują jednoznacznie wielkość dawkowania tej substancji, co jest pozostawiane decyzji klinicystów. Rekomendacje, w których sprecyzowano metodologię, oparte są zazwyczaj o źródła w drugim, licząc od najwyższego, stopniu wiarygodności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.



.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-431-41/2013, Kwas foliowy we wskazaniach: łuszczycy leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, grudzień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.