

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Wyniki badania obserwacyjnego preparatu Methofill® PFS

## Results of the observational study of Methofill® PFS

### STRESZCZENIE

Historia stosowania metotreksatu w reumatologii sięga lat 50. XX wieku. Mimo upływu lat, metotreksat nadal jest uważany za podstawowy lek w terapii chorób reumatycznych, zarówno z uwagi na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do potęgowania skuteczności leków biologicznych. W związku z tym, pozycja metotreksatu w reumatologii, póki co, wydaje się niezagrożona. Jednak, z uwagi na liczne działania niepożądane metotreksatu, wciąż poszukuje się najlepszej formy i metody podawania leku. W tym celu są prowadzone badania porejestracyjne, które dostarczają informacji z rzeczywistej praktyki lekarskiej. W praktyce badania takie powinny być prowadzone przez cały okres obecności leku

na rynku farmaceutycznym. W niniejszej publikacji zaprezentowano wyniki z porejestracyjnego badania obserwacyjnego, którego celem była ocena terapii oraz jakości życia u pacjentów leczonych preparatem Methofill®PFS. Na podstawie analizy wyników z badania preparatu Methofill®PFS, można wnioskować, że pacjenci byli zadowoleni z efektów leczenia. W zdecydowanej większości przypadków, nie występowały żadne działania niepożądane. Pacjenci byli także zadowoleni z formy i łatwości podawania leku. Zwykle nie odczuwali także bólu podczas podawania preparatu Methofill®PFS.

**Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 117–122**

**Słowa kluczowe: Methofill®PFS; metotreksat; choroby reumatyczne; porejestracyjne badanie obserwacyjne**

### WSTĘP

Metotreksat (MTX, *methotrexate*) jest lekiem znanym od wielu lat i stosowanym w wielu dziedzinach medycyny. Metotreksat jest kwasem 4-amino-N10-metylofoliowym, antymetabolitem kwasu foliowego. Hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej i tym samym uniemożliwia redukcję kwasu foliowego do jego aktywnej metabolicznej pochodnej. Prowadzi to do zahamowania wzrostu komórek i skierowanie ich na drogę apoptozy, co jest podstawowym działaniem przeciwnowotworowym MTX. Lek ten powoduje również zwiększone uwalnianie adenozyliny z nukleotydów adeninowych, co przyczynia się do przeciwzapalnego działania MTX. Pierwsze zastosowania MTX miały miejsce u pacjen-

tów z chorobami nowotworowymi. Następnie MTX znalazł zastosowanie także w reumatologii i dermatologii [1].

Mimo upływu lat, MTX nadal jest uważany za podstawowy lek w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych (m.in. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów), zarówno z uwagi na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do potęgowania skuteczności leków biologicznych. W związku z tym, pozycja MTX w reumatologii, póki co, wydaje się niezagrożona [2, 3].

Jednak istnieje wiele pytań dotyczących czasu trwania terapii, wyboru drogi podania, konieczności suplementacji kwasu foliowego, czasu oczekiwania na uzyskanie remisji, optymalizacji dawki terapeutycznej względem

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Sikorska  
Katedra i Klinika Reumatologii,  
Rehabilitacji i Chorób  
Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
e-mail: dorota\_s8@wp.pl

toksyczności terapii MTX, możliwości politerapii. Z uwagi na liczne działania niepożądane MTX (zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego), wciąż poszukuje się najlepszej formy terapii [4, 5].

Po zarejestrowaniu leku (po III fazie badań klinicznych) nadal wykonuje się szereg badań, których zadaniem jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji ogólnej. Jednym z powodów, dla których wykonuje się tak zwane badania IV fazy, jest ocena działania leków w bardziej zróżnicowanych grupach chorych (płeć, wiek, grupa etniczna, masa ciała, różne nasilenie objawów klinicznych, choroby współistniejące, dodatkowe leki itp.). Badania porejestracyjne dostarczają więc informacji z rzeczywistej praktyki lekarskiej. W porównaniu z badaniami III fazy, badania te nie narażają uczestników na niebezpieczeństwo pobierania placebo lub leku o nieznanym jeszcze mechanizmie działania. Nie stanowią więc dodatkowego ryzyka dla pacjentów, natomiast dostarczają cennych informacji dla klinicystów. W praktyce badania takie powinny być prowadzone przez cały okres obecności leku na rynku farmaceutycznym [6, 7].

W niniejszej publikacji zaprezentowano wyniki z badania porejestracyjnego, którego celem była obserwacja terapii oraz jakości życia u pacjentów leczonych preparatem Methofill®PFS.

## ZAŁOŻENIA BADANIA

Badanie o charakterze nieinterwencyjnego, nieklinicznego, wielośrodkowego, obserwacyjnego badania epidemiologicznego miało na celu ocenę terapii oraz jakości życia pacjentów leczonych preparatem Methofill®PFS.

W badaniu wzięli udział lekarze reumatolodzy oraz dermatolodzy, a także lekarze w trakcie specjalizacji z tych dziedzin (pracujący w poradniach specjalistycznych, gabinetach prywatnych oraz oddziałach szpitalnych), którzy zebrali informacje od pacjentów w trakcie dwóch kolejnych rutynowych wizyt, wynikających z potrzeb klinicznych pacjentów. Każdy z badaczy włączył do badania minimum 10 pacjentów.

W ramach rutynowej wizyty lekarskiej, w przygotowanym formularzu, odnotowane zostały dane demograficzne pacjentów (m.in. wiek, miejsce zamieszkania) oraz informacje dotyczące stanu zdrowia pozyskane w trakcie wywiadu lekarskiego. Na podstawie danych zebranych w formularzu, lekarz prowadzący badanie przygotowywał raport, będący opisowym przedstawieniem własnych wniosków i obserwacji z przeprowadzonego badania. Pozwoliło

to na przygotowanie opracowania statystycznego, opisującego wyniki badania na podstawie postawionych celów.

Do badania zakwalifikowano chorych, u których zastosowano leczenie preparatem Methofill®PFS ze wskazań medycznych, na podstawie prawidłowo postawionego rozpoznania i wskazań rejestracyjnych:

- czynne reumatoidalne zapalenia stawów u dorosłych pacjentów;
- wielostawowe postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne;
- ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, prowadząca do niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów;
- łagodna do umiarkowanej postać choroby Leśniowskiego-Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny.

Udział pacjentów w badaniu był dobrowolny i anonimowy. Czas wcześniejszej terapii metotreksatem nie był czynnikiem wpływającym na kwalifikację — do badania kwalifikowano pacjentów, u których zastosowano minimum jedną dawkę MTX, w dawce od 7,5 mg do 30 mg, przed wprowadzeniem do badania. Kryterium wyłączenia stanowiło zastosowanie preparatu niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Czas trwania badania dla każdego z pacjentów obejmował okres od wizyty startowej (W-1) do wizyty kontrolnej (W-2) i wynosił 5 tygodni  $\pm$  7 dni, zależnie od standardowych terminów wizyt pacjenta w gabinecie lekarskim. W przypadku rezygnacji pacjenta z uczestnictwa w badaniu, zebrane uprzednio dane dotyczące tego pacjenta nie były wykorzystywane.

Zebrany materiał poddano digitalizacji i analizie statystycznej, którą wykonała wyspecjalizowana w tym zakresie firma.

## WYNIKI

Do badania zakwalifikowano 6290 pacjentów, z czego znaczną większość stanowiły kobiety (74,9%), w porównaniu z mężczyznami (25,1%). Najczęstszym wskazaniem do stosowania MTX było reumatoidalne zapalenie stawów (78,3%). Niemal dwie trzecie chorych było

w wieku powyżej 50 lat (63,6%). Jedna trzecia respondentów miała między 26 a 50 lat (32,8%). Najmniej liczną grupę stanowili ankietowani w wieku poniżej 25 lat (3,6%). Ponad połowa chorych pracowała zawodowo (56,6%). Co czwarty pacjent był na emeryturze (25,8%). Co dziewiąty ankietowany był na rencie (11,5%). Sporadycznie respondenci wskazywali inną aktywność (3%), uczyli się (1,9%) lub pracowali w warunkach chronionych (1,2%). Większość ankietowanych wskazywała także na inne choroby współistniejące, najczęściej było to nadciśnienie tętnicze (67%), choroba zwyrodnieniowa stawów (45,1%) oraz dna moczanowa (32,2%).

Zakwalifikowani pacjenci zostali podzieleni na dwie podgrupy, w zależności od postaci przyjmowanego MTX: 1) grupa przyjmująca Methofill®PFS (76,3%) oraz 2) grupa przyjmująca preparaty doustne (23,7%). Obie podgrupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem podstawowych danych demograficznych i medycznych.

W obu podgrupach, w trakcie terapii metotreksatem, zarówno podczas pierwszej, jak i drugiej wizyty, pacjenci najczęściej stosowali suplementację kwasem foliowym w dawce 15 mg/tydzień (wizyta 1 — 66,3; wizyta 2 — 68,1%). U części chorych stosowano suplementację w dawce 5 mg/tydzień (wizyta 1 — 28,4%, wizyta 2 — 26,6%). Badani stosowali dodatkowo także inne leki. Najczęściej zażywali niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (58%). Ponad połowa chorych otrzymywała glikokortykosteroidy (55%), w średniej dawce 6,7 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon). Co trzeci ankietowany zażywał sulfasalazynę (32,3%). Dodatkowo, część pacjentów stosowała chlorochinę/hydroksychlorochinę (15,6%). Jeden na dziesięciu respondentów otrzymywał leflunomid (10,4%). Sporadycznie w grupie badanej stosowano leki biologiczne (5,4%) — najczęściej był to rytuksymab. Co czwarty pytany brał inne leki (24,4%).

Trzech na dziesięciu pytanym stosujących Methofill®PFS, jako powód zastosowania preparatu, wskazał nieskuteczność preparatu doustnego (32,2%). Niemal tyle samo respondentów wskazało na nietolerancję preparatu doustnego (32%). Co czwarty pacjent miał od razu, w pierwszej linii, zastosowany preparat podskórny (26,7%). Mniej niż jedna dziesiąta ankietowanych wskazywała inny powód (9,9%).

Analiza wykazała, że podczas pierwszej wizyty preparat Methofill®PFS był stosowany średnio w dawce 18,5 mg/tydzień. Mediana wyniosła 20 mg. Minimalna dawka wynosiła 7,5 mg, natomiast maksymalna 30 mg. Główny

zakres oscylował między 15 a 20 mg/tydzień. Podczas drugiej wizyty preparat Methofill®PFS był stosowany średnio w dawce 19,5 mg na tydzień. Mediana wyniosła 20 mg. Minimalna dawka wynosiła 7,5 mg, natomiast maksymalna 30 mg. Główny zakres oscylował między 15 a 25 mg/tydzień. Średnia dawka metotreksatu przyjmowanego doustnie, zarówno podczas pierwszej, jak i kolejnej wizyty, była nieco mniejsza i wyniosła 17,5 mg/tydzień.

W obu grupach znaczna część pacjentów uzyskała zadowalający efekt leczenia. Jednak subiektywna ocena terapii według lekarza i pacjenta wypadła istotnie statystycznie lepiej w przypadku preparatu Methofill®PFS, zarówno podczas pierwszej (odpowiednio  $p = 0,001$  i  $p = 0,002$ ), jak i kolejnej wizyty (odpowiednio  $p = 0,001$  i  $p = 0,001$ ) (ryc. 1).

Zarówno pacjenci stosujący Methofill®PFS, jak i metotrekstat doustnie, najczęściej wskazywali, że nie mieli żadnych objawów niepożądanych terapii. Jednak działania niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej preparat doustny, zarówno podczas pierwszej ( $p = 0,001$ ), jak i drugiej wizyty ( $p = 0,05$ ). Najczęściej występowały nudności. Drugim najczęściej wskazywanym objawem był brak łaknienia. Następnie wskazywano: bóle brzucha, wymioty i biegunkę. Rozkład działań niepożądanych przedstawiono na rycinie 2.

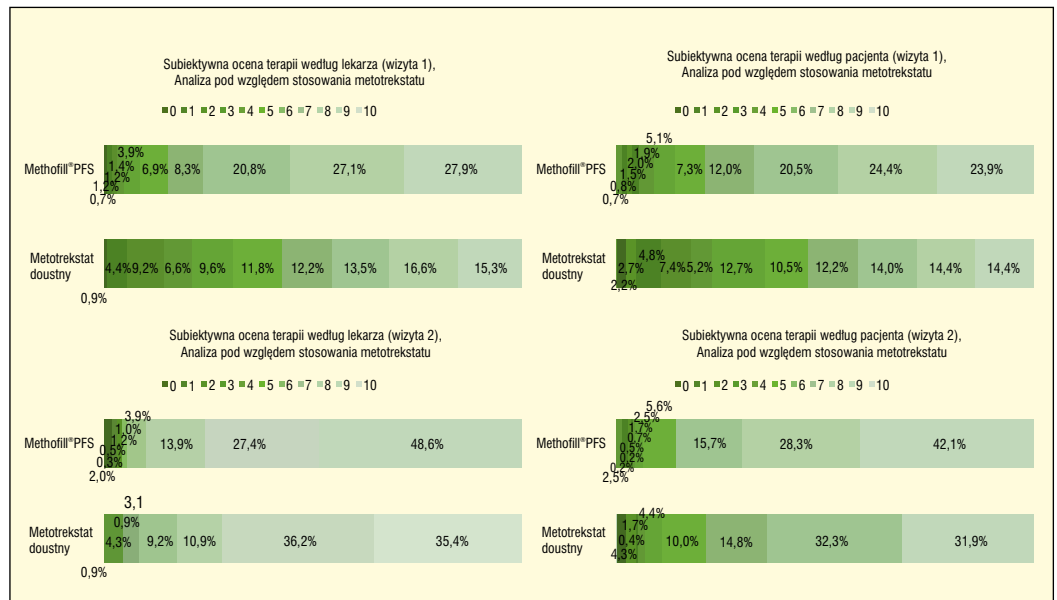
Co również istotne, większość pacjentów była zadowolona z formy i łatwości podania metotreksatu podskórnie. Najczęściej również pacjenci nie wskazywali istotnego bólu podczas iniekcji preparatu Methofill®PFS (ryc. 3).

## WNIOSKI

Na podstawie analizy wyników z badania preparatu Methofill®PFS, można wnioskować, że pacjenci byli zadowoleni z efektów leczenia, a u przeważającej grupy uczestników badania stwierdzono poprawę stanu klinicznego. Znaczna większość chorych dobrze tolerowała lek i w zdecydowanej większości przypadków, nie występowały żadne działania niepożądane. Pacjenci byli również zadowoleni z formy i łatwości podawania leku. Zwykle nie odczuwali także bólu podczas podawania leku.

## UWAGI

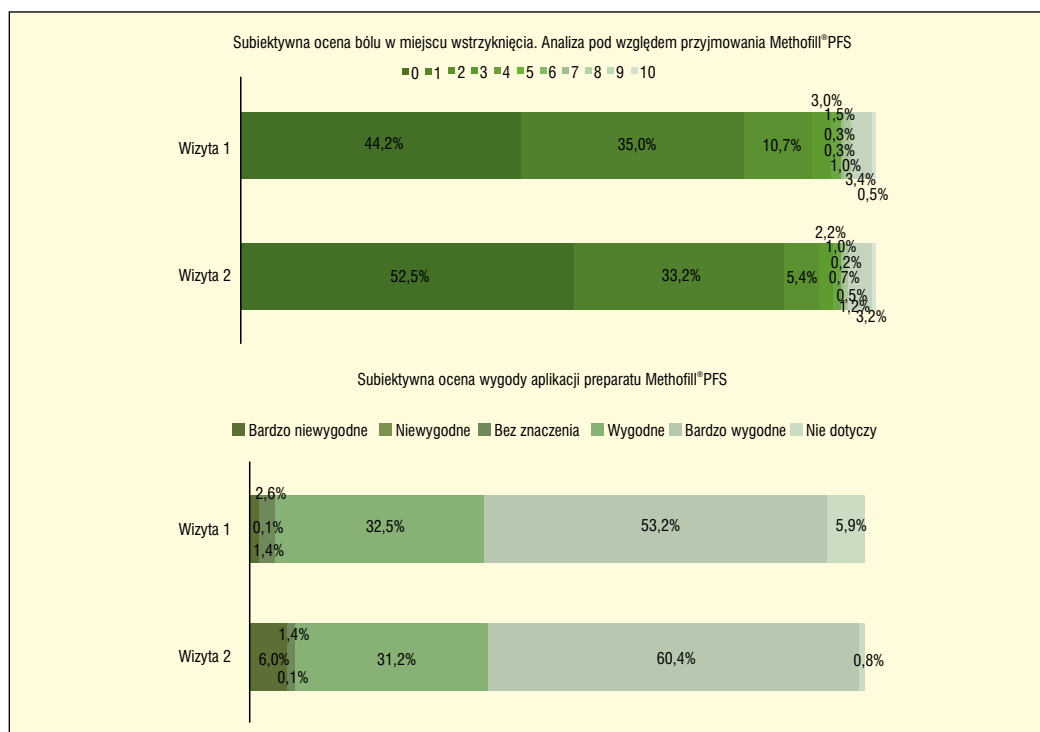
Sponsorem badania była firma Accord Healthcare Polska sp. z o.o. Badanie zostało przeprowadzone w 2019 roku przy wsparciu merytorycznym Działu Medycznego Accord Healthcare sp. z o.o.



Rycina 1. Subiektywna ocena terapii według lekarza i pacjenta, w zależności od zastosowanego preparatu metotrekstatu [8]



Rycina 2. Rozkład działań niepożądanych w zależności od zastosowanego preparatu metotrekstatu [8]



Rycina 3. Subiektywna ocena bólu w miejscu iniekcji oraz wygody stosowania preparatu Methofill®PFS [8]

## ABSTRACT

The history of using methotrexate in rheumatology dates back to the 50s. 20th century. Despite the passing years, methotrexate is still considered the primary drug in the treatment of rheumatic diseases, both because of its effectiveness in monotherapy and the ability to increase the effectiveness of biological agents. Therefore, methotrexate's position in rheumatology, for the time being, seems not at risk. However, due to the numerous side effects of methotrexate, the best form of drug and method of administration are still being sought. To this end, post-registration studies are carried out that provide information from actual medical practice. In prac-

tice, such studies should be carried out throughout the life of the drug. In this publication, we present the results of the post-registration observational study, which aimed to assess the therapy and quality of life in patients treated with Methofill®PFS. Based on the analysis of the results from the study of Methofill®PFS, it can be concluded that the patients were satisfied with the effects of the treatment. In the vast majority of cases, no side effects occurred. Patients were also satisfied with the form and ease of administration of the drug. They also usually felt no pain while administering the Methofill®PFS.

**Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 117–122**

**Key words: Methofill®PFS; methotrexate; rheumatic diseases; post-registration observational study**

1. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19(9): 844–851, doi: [10.1111/1756-185X.12862](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12862), indexed in Pubmed: [27293066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27293066/).
2. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane

systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016; 353: i1777, doi: [10.1136/bmj.i1777](https://doi.org/10.1136/bmj.i1777), indexed in Pubmed: [27102806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102806/).

3. Smolen JS, Landewé RBM, van der Heijde D, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 948–959, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210602](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602), indexed in Pubmed: [27979873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979873/).
4. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, et al. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcu-

- taneous Versus Oral Routes of Administration. *Adv Ther*. 2016; 33(3): 369–378, doi: [10.1007/s12325-016-0295-8](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0295-8), indexed in Pubmed: [26846283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846283/).
5. Bello AE, Perkins EL, Jay R, et al. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2017; 9: 67–79, doi: [10.2147/OARRR.S131668](https://doi.org/10.2147/OARRR.S131668), indexed in Pubmed: [28435338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435338/).
  6. Zhang X, Zhang Y, Ye X, et al. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open*. 2016; 6(11): e010643, doi: [10.1136/bmjopen-2015-010643](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010643), indexed in Pubmed: [27881517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881517/).
  7. Cesana BM, Biganzoli EM. Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Curr Clin Pharmacol*. 2018; 13(1): 14–20, doi: [10.2174/1574884713666180412152949](https://doi.org/10.2174/1574884713666180412152949), indexed in Pubmed: [29651962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651962/).
  8. Raport z badania obserwacyjnego preparatu Methofill®. Brass Research and Development, Warszawa 2019.