

**Opinia nr 79/2019**

**z dnia 20.09.2019 r.**

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne  
zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2), w ramach ratunkowego  
dostępu do technologii lekowej**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2).

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Według polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych, stosowanie infliksymabu zalecane jest jako jedna z możliwych terapii u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH), nieodpowiadających na konwencjonalną terapię lub z jej nietolerancją.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania obserwacyjne: badanie Weiler-Normann 2013, w którym przedstawiono 11 opisów przypadków pacjentów z trudnym do leczenia autoimmunologicznym zapaleniem wątroby oraz publikacje Ramos Casals 2008 oraz 2010, w ramach oceny bezpieczeństwa.

W badaniu Weiler-Normann 2013, poziom transaminaz w normie uzyskano u 8 na 11 pacjentów po terapii infliksymabem. Sześciu z dziewięciu pacjentów wykazało dodatkową normalizację poziomów IgG, wraz z całkowitą remisją biochemiczną. U 5 pacjentów wykonano biopsję wątroby, która wykazała zmniejszenie stanu zapalnego, wyrażonego jako zmodyfikowany wskaźnik aktywności histologicznej (mHAI).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji Weiler-Normann 2013 wykazała dość licznie występujące działania niepożądane (u 7 na 11 pacjentów), w tym przede wszystkim zakażenia.

Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano u 3 z 11 pacjentów. Natomiast w publikacjach Ramos Casals 2008 oraz 2010 zwrócono uwagę na przypadki wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy mieć na uwadze, że włączone do analizy badania charakteryzowały się ograniczeniem jakości, wynikającym z ich metodologii (opisy przypadków), zatem niemożliwe jest bezpośrednie przełożenie uzyskanych wyników na rzeczywistą praktykę kliniczną.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby może przebiegać całkowicie bezobjawowo albo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby.

W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,1-1,9/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w okresie pokwitania i między 40. a 60. rokiem życia. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

Rokowanie zależy przede wszystkim od odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami. Gorsze rokowanie związane jest też z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi, niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy. W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem się marskości wątroby – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie, zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej. U 30% chorych marskość wątroby rozwija się pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością) wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa <50% chorych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W oparciu o wytyczne polskie i międzynarodowe, w uzyskaniu remisji stosuje się głównie glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon), same lub z azatiopryną. U pacjentów z AIH nieodpowiadających na konwencjonalną terapię lub z jej nietolerancją stosuje się również mykofenolan mofetilu wskazywany najczęściej na drugą linię terapii. Innymi wspomnianymi alternatywnymi metodami leczenia są też: takrolimus, syrolimus, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, leki biologiczne anty-TNF $\alpha$  (w tym infliksymab) i anty-CD20.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, należy założyć iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie sirolimusu i rytuksymabu.

W badaniach opisano również remisję po stosowaniu cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami. Lek nie powinien być jednak stosowany u pacjentów z AIH, gdyż cyklofosfamid aktywuje odpowiedź

immunologiczną poprzez hamowanie regulacji komórek T, co w teorii może być niekorzystne w AIH. Nie przyjęto więc cyklofosfamidu jako komparatora dla infliksymabu.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF $\alpha$ ) ale niewiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zessly, stanowi więc wskazanie pozarejestracyjne (*off-label*). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zessly, lek ten jest zarejestrowany w:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów - w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u: dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem oraz u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).
- Chorobie Crohna u dorosłych – w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia oraz w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
- Chorobie Crohna u dzieci - w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dorosłych - w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży - w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa - w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.
- Łuszczycowym zapaleniu stawów - w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Zessly należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

- Łuszczycy - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące badania obserwacyjne:

- Badanie Weiler-Normann 2013, w którym przedstawiono 11 opisów przypadków pacjentów z trudnym do leczenia autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.
- Publikacje Ramos Casals 2008 i 2010, w których przedstawiono 19 opisów przypadków u pacjentów leczonych infliksymabem, u których wystąpiło autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Badania dotyczyły wyłącznie kwestii bezpieczeństwa.

#### *Skuteczność*

W badaniu Weiler-Normann 2013, wszyscy pacjenci wykazali znaczący spadek aktywności aminotransferaz po trzeciej infuzji infliksymabem: średni poziom AST (aminotransferazy asparaginianowej) w surowicy przed pierwszym podaniem infliksymabu wynosił 475 U/l (jednostek na litr)  $\pm$  466 i spadł do 43 U/l  $\pm$  32 podczas leczenia. Średni poziom ALT (aminotransferazy alaninowej) przed leczeniem infliksymabem utrzymywał się na poziomie 609 U/l  $\pm$  831 i spadł do 53 U/l  $\pm$  50 po trzecim wlewie.

Do analizy poziomu IgG (Immunoglobulin typu G) włączono tylko dziewięciu pacjentów. Średni poziom IgG w surowicy krwi przed leczeniem wynosił 24,8 mg/dl (miligramy na decylitry)  $\pm$  10,1, a następnie spadł do 17,38 mg/dl  $\pm$  6 po trzech infuzjach infliksymabem.

Poziom transaminaz w normie uzyskano u 8 na 11 pacjentów po terapii infliksymabem. Sześciu z dziewięciu pacjentów (z określonym poziomem IgG przed i po terapii infliksymabem) wykazało dodatkowo normalizację poziomów IgG, wraz z całkowitą remisją biochemiczną (AST, ALT – norma). U 5 pacjentów wykonano biopsję wątroby, która wykazała zmniejszenie stanu zapalnego, wyrażonego jako zmodyfikowany wskaźnik aktywności histologicznej (mHAI).

Leczenie zostało przerwane u 3 pacjentów z powodu pełnej remisji: leczenie infliksymabem zakończono u pacjentów nr 6 i 7, po ośmiu miesiącach leczenia. Dwanaście miesięcy po zakończeniu terapii pacjent nr 6 utrzymał stabilizację choroby (pozostał na monoterapii mykofenolanem mofetilu). Pacjent nr 7 utrzymał stabilizację choroby pozostając na terapii schematem azatiopryna + prednizolon.

Leczenie pacjenta nr 5 przerwano po siedmiu miesiącach z powodu uzyskania całkowitej remisji biochemicznej. Wznowiono z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie kilka miesięcy później po pojawieniu się kolejnego zaostrzenia choroby. U pacjenta nr 2 pojawiło się zaostrzenie choroby podczas trwającego leczenia, leczenie przerwano więc z powodu nieskuteczności.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Weiler-Normann 2013

Mimo dość licznie występujących działań niepożądanych, autorzy publikacji określili tolerancję terapii przez pacjentów jako „dobrą”. Spośród 11 leczonych pacjentów u 7 wystąpiły działania niepożądane: 2 pacjentów cierpiało z powodu powtarzających się epizodów infekcji dróg moczowych (pacjenci nr 3 i 10), u dwóch pojawiła się nawracająca postać półpaśca (pacjenci nr 1 i 2), u pacjenta nr 10 pojawiło się opryszczkowe zapalenie spojówek, u pacjentów nr 3 i 5 pojawiło się zapalenie płuc, wymagające hospitalizacji, a u pacjenta nr 5 nawracająca opryszczka wargową. U pacjenta nr 1 rozwinął się ropień bakteryjny, a także półpaśec oka. U jednego pacjenta rozwinęła się reakcja alergiczna po szóstej infuzji.

Zaostrzenie zapalenia wątroby zaobserwowano u jednego pacjenta (nr 2), co spowodowało przerwanie leczenia. Bardziej szczegółowa analiza poziomu transaminaz i IgG wykazała, że zaostrzenie zostało osłabione i nieco opóźnione w porównaniu do poprzednich epizodów.

Nie osiągnięto unormowania poziomu transaminaz i IgG u pacjenta nr 10. Jednak stan pacjenta uległ poprawie, a dawki steroidów można było zmniejszać do akceptowalnych poziomów (od 50 mg prednizolonu do 15 mg prednizolonu na dzień). Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u trzech pacjentów.

U pacjentów z powtarzającymi się zakażeniami wirusem opryszczki, profilaktycznie należy rozważyć podanie acyklowiru. Należy monitorować pojawienie się działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć aktywną lub utajoną postać gruźlicy.

#### Ramos Casals 2008 i 2010

Odnotowano dziewiętnaście przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby po rozpoczęciu leczenia przeciwciałem TNF, głównie u pacjentów z rozpoznaną spondyloartropatią seronegatywną (47%) i dotyczyło to głównie zastosowania infliksymabu (u 79% przypadków). Wyniki biopsji wątroby zostały opisane w przypadku 14 pacjentów i wykazały autoimmunologiczne zapalenie wątroby u 10 pacjentów, u 2 cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz ostre toksyczne uszkodzenie wątroby u jednego pacjenta, a także ziarniniakowe zapalenie wątroby u jednego.

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zessly, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 1/10$ ) należą: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją oraz ból.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono komunikat z 2000 r. dotyczący wystąpienia przypadków zakażenia gruźlicą u leczonych infliksymabem. Infliksymab nie powinien być stosowany w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie infekcji. Ponadto w komunikacie z 2001 r. EMA informuje o zwiększonym ryzyku pogorszenia niewydolności serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością przyjmujących infliksymab. W związku z tym infliksymab nie jest wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów.

W komunikatach Agencji Żywności i Leków (FDA) z 2011 i 2014 r., informowano o możliwości wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u osób przyjmujących leki z grupy anty-TNF oraz o konieczności zgłaszania takich przypadków. Ponadto, informowała o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkich infekcji i zakażeń m.in. bakteryjnych i grzybiczych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zessly. Tym samym dla niniejszego wskazania nie przeprowadzono oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

#### *Ograniczenia*

- Nie zidentyfikowano badań z wyższych poziomów hierarchii doniesień naukowych, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono badania obserwacyjne, które ze względu na ich metodologię ograniczają wnioskowanie w ocenianym zakresie. Dodatkowo należy wskazać, że badania te wykonane były ponad 5 lat temu (nie odnaleziono bardziej aktualnych dowodów).
- Pacjenci biorący udział w badaniu Weiler-Normann 2013 byli poddani różnym schematom leczenia przed wdrożeniem terapii infliksymabem. Leczenie obejmowało w różnych

kombinacjach terapię glikokortykosteroidami, azatiopryną, cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną, adalimumabem, takrolimusem oraz 6-merkaptopuryną. Linie terapeutyczne, jakie były stosowane u pacjentów przed rozpoczęciem terapii infliksymabem, były zbliżone do tych, które zostały wskazane we wniosku Ministerstwa Zdrowia.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów włączono:

- dla sirolimusu – badanie Kerkar 2005, w którym dokonano retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii sirolimusem u 6 pacjentów z rozpoznaniem AIH po przeszczepie wątroby.
- dla rytuksymabu – badanie Burak 2013, które było jednoośrodkowym, otwartym badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii rytuksymabem u 6 dorosłych osób (w wieku  $\geq 18$  lat) z potwierdzonym wynikiem biopsji autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, u których nie powiodło się leczenie prednizolem i/lub azatiopryną. Okres obserwacji wyniósł 72 tygodnie.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

##### Sirolimus

Wśród poszczególnych pacjentów odnotowano:

- U 1 pacjenta ze względu na brak możliwości zwiększenia dawki 6 MMP (6-metylo-merkaptopuryny) podano sirolimus. Uzyskano odpowiedź na leczenie, jednak występowały problemy z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarza. Rozwinął się nawrót AIH, zwiększono immunosupresję, czynność przeszczepu zachowano w normie do ostatniego okresu obserwacji (1,4 roku po rozpoczęciu stosowania sirolimusu).
- U drugiego pacjenta rozwinęło się AIH po przeszczepie, stosowano leczenie opierające się na MMF / takrolimus (Tac) / prednizolon (Pred), czynność przeszczepu zachowano w normie po zmianie leczenia z Tac / Pred na sirolimus.
- U trzeciego pacjenta wystąpił nawrót AIH podczas stosowania 2,6 mg / kg azatiopryny z takrolimusem i prednizolem po drugim przeszczepie. W 9 miesiącu po przeszczepie rozpoczęto terapię sirolimusem, czynność przeszczepionej wątroby poprawiła się wraz ze zmniejszeniem poziomu immunoglobuliny IgG. Terapia sirolimusem została przerwana po 14 miesiącach ze względu na wystąpienie gorączki, ciężkiego zapalenia jelita grubego, podejrzewano również potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną.
- U czwartego pacjenta wykonano przeszczep z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem HCV. Pacjent miał niezwykle skomplikowany przebieg choroby. Rozpoczęto terapię sirolimusem 3 miesiące po jego trzecim przeszczepie, kiedy zdiagnozowano u niego AIH de novo. Nie wykryto kwasu rybonukleinowego (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) w krwi. Stwierdzono zwiększony poziom aminotransferaz - powiązano to z nieprzestrzeganiem przez pacjenta zaleceń lekarza. Czynność przeszczepionej wątroby była w normie w ostatnim okresie obserwacji (1,6 roku po rozpoczęciu stosowania sirolimusu).
- U piątego pacjenta wykonano przeszczep wątroby z powodu atrezji dróg żółciowych. Był jedynym pacjentem w tej grupie, który otrzymał sirolimus bez wcześniejszej terapii azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. Trzydzieści i pół roku po transplantacji wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz w połączeniu z dodatnim wynikiem miana przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (ASMA) 1:80, a także słabo dodatnim wynikiem miana przeciwciał

przeciwwądrowych i zmianami histologicznymi wątroby charakterystycznymi dla rozpoznania AIH. Dodano sirolimus do schematu prednizolon (Pred) + takrolimus (Tac). Uzyskano odpowiedź na leczenie i utrzymano czynność wątroby w normie do ostatniego okresu obserwacji (2,1 roku po rozpoczęciu stosowania sirolimusu).

- Szóstemu pacjentowi wykonano przeszczep z powodu wtórnej choroby wątroby - niedoboru alfa-1-antytrypsyny. Pacjent leczony był MMF z immunosupresją Tac / Pred, ale terapię MMF zakończono po około 6 latach, ponieważ jego czynność przeszczepu była w normie oraz utrzymywał ujemne wyniki markerów autoimmunologicznych. Około 3 lat po odstawieniu MMF rozpoznano AIH de novo, do schematu Tac / Pred dodano sirolimus.

Ponadto w badaniu wskazano, że:

- W grupie pacjentów, w której AIH uznano za nawrót choroby po przeszczepie, u dwóch pacjentów 3 wykonano przeszczep po raz drugi.
- W grupie pacjentów z brakiem potwierdzonego AIH przed przeszczepem, uznanych jako grupa z AIH de novo, po zastosowaniu sirolimusu zyskano odpowiedź na leczenie i utrzymano czynność przeszczepu w normie do ostatniego okresu obserwacji.
- U dwóch pacjentów nie wykryto przeciwciał. Dwóch pacjentów uzyskało dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (SMA), miano przeciwciał wyniosło 1:80 (wynik zostały zmniejszone odpowiednio z 1:320 i 1:160). Mediana poziomu immunoglobulin IgG podczas ostatniego testu wynosiła 1200 (przedział 346-1740). Mediana poziomu cholesterolu w surowicy krwi (wyniki z roku poprzedzającego ostatnią wizytę kontrolną) wyniosła 153,5 (przedział 131-222), a mediana poziomu trójglicerydów wyniosła 78,5 (przedział 58-196).
- Mediana uzyskania odpowiedzi na leczenie sirolimusu wyniosła 4,6 miesięcy (przedział 3,8 – 9,1). Mediana czasu obserwacji po rozpoczęciu leczenia sirolimusu wyniosła 1,6 roku (przedział 1,3-2,2). Czynność przeszczepu badana w ostatnim okresie obserwacji była prawidłowa u czterech z pięciu pacjentów.

W zakresie bezpieczeństwa powikłania infekcyjne odnotowano u 3 z 6 pacjentów leczonych sirolimusem. Podczas przyjmowania leku u jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie tkanki łącznej, a u innego choroba wywołana adenowirusem, która ustąpiła po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Terapia sirolimusem została przerwana u pacjenta nr 3 z powodu podejrzenia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD). Stwierdzono wysoki poziom cholesterolu i trójglicerydów u pacjenta nr 5, zastosowano kontrolę masy ciała.

#### Rytuksymab

Istotnie statystycznie zmniejszenie poziomu limfocytów B (CD19 + B) u wszystkich pacjentów do 12 tygodnia 0,00 +/- 0,00; p= 0.027 wiązało się z szybką poprawą prób wątrobowych. Nastąpiło istotnie statystycznie zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tygodniu 31,3 +/- 4,2; p=0.032. Poziom immunoglobuliny IgG wykazywał tendencję spadkową, lecz w 24 tygodniu wyniki nie były istotnie statystycznie.

Dwóch pacjentów wykazało zmniejszenie mian przeciwciał przeciwwądrowych (ANA), a jeden uzyskał ujemny wynik miana ANA po 72 tygodniach leczenia rytuksymabem. Zmęczenie, mierzone za pomocą dziewięciopunktowej skali FSS (skali ciężkości stopnia zmęczenia), różniło się między pacjentami, wynik zmiany w skali FSS w 24 tygodniu nie był istotny statystycznie 3,1 +/- 0,8; p= 0,650.

Rytuksymab był bardzo dobrze tolerowany, u żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z infuzją lub poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 72 tygodni obserwacji. Jeden pacjent doświadczył łagodnego, jednostronnego zapalenia spojówek oraz ropnia zęba w 11 tygodni po terapii rytuksymabem, który ustąpił po zastosowaniu doustnych antybiotyków. Rytuksymab nie zmieniał znacząco parametrów hematologicznych.

U wszystkich pacjentów poziom immunoglobuliny IgG spadł, lecz u żadnego z pacjentów nie wystąpiła hipogammaglobulinemia. W 46 tygodniu u jednego pacjenta wystąpiła żółtaczka (poziom bilirubiny wyniósł 69  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , poziom ALT 592 U / L). Nastąpiło to po przerwaniu podawania prednizonu w 24 tygodniu. Po ponownym wprowadzeniu prednizonu w dawce 20 mg na dobę, poziom bilirubiny i IgG wrócił do normy w ciągu czterech tygodni, poziom ALT w normie osiągnięto w 10 tygodni. Dawkę prednizonu zmniejszono do 10 mg dziennie do zakończenia badania.

Rytuksymab spowodował szybkie zmniejszenie poziomu limfocytów B (CD19 + B), a efekt ten utrzymywał się przez 72 tygodnie u pięciu z sześciu pacjentów.

Tylko u jednego pacjenta, który nie tolerował prednizonu i azatiopryny, poziom komórek CD19+ powrócił do początkowego zakresu w 24 tygodniu. U jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał antychimerycznych (ang. human antichimeric antibody antibodies HACA) oraz poziom komórek CD19 + B, który powrócił do początkowego zakresu w 24. tygodniu, pacjent ten utrzymał jednak remisję choroby przez cały okres badania.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Obliczono koszt wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość brutto wnioskowanej terapii dla ilości cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

Ze zlecenia Ministerstwa Zdrowia wynika, że wniosek obejmuje jeden roczny cykl leczenia, natomiast planowane są dwa cykle leczenia. Dawkowanie to 5 mg/kg m.c. na początku terapii, następnie po 2 i 6 tygodniach, kolejne dawki co 8 tygodni. Powyższy schemat dawkowania oznacza, że w ciągu roku lek jest podawany od 8 do 9 razy. Zużycie 80 fiolek à 100 mg oznaczałoby jednak, że masa ciała pacjenta musiałaby wynosić powyżej 160 kg. Można przypuszczać, że koszt oszacowany we wniosku dotyczy dwóch lata leczenia.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (rocznego) terapii lekiem Zessly wyniesie [REDACTED] zł brutto. Nie było możliwe znalezienie informacji na temat ceny Zessly wg Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ.

Inne leki zawierające infliksimab to Flixabi, Inflectra, Remicade i Remsima. Koszt opakowania 100 mg na podstawie danych DGL NFZ wynosi od 706,28 do 996,15 zł. Przyjmując dawkowanie zgodnie ze złożonym wnioskiem, koszt rocznej terapii infliksymabem może wynosić od 56 502 zł do 79 692 zł.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie sirolimusu lub rytuksymabu. Dawkowanie przyjęto na podstawie publikacji Kerkar 2005 i Burak 2013, a koszty za aktualną listą refundacyjną oraz danymi DGL NFZ.

Koszt rocznej terapii syrolimusem w dawce 3 mg dziennie oszacowano na 18 596,70 zł.

Koszt dwóch podań rytuksymabu w dawce 1000 mg w odstępie dwutygodniowym oszacowano na 18 854,25 zł. Na podstawie informacji zawartych w badaniu, nie było możliwości oszacowania kosztu rocznej terapii rytuksymabem.



## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji. Nie otrzymano również opinii ekspertów, stąd odstąpiono od oszacowania wpływu finansowania wnioskowanego leku na wydatki płatnika.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym problemie zdrowotnym opublikowanych przez:

- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH) 2015;
- Hellenic Society of Gastroenterology (HSG) 2019;
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2015;
- National Organization for Rare Disorders (NORD) 2019;
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2010.

Leczenie obejmuje 2 fazy: indukcję remisji i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej (normalizacja aktywności aminotransferaz i IgG).

W uzyskaniu remisji stosuje się głównie glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon), same lub z azatiopryną. U pacjentów z AIH nieodpowiadających na konwencjonalną terapię lub z jej nietolerancją stosuje się również mykofenolan mofetilu, stosowany najczęściej w drugiej linii terapii. Innymi wspomnianymi alternatywnymi metodami leczenia są też: takrolimus, syrolimus, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, leki biologiczne anty-TNF $\alpha$  (w tym infliksymab) i anty-CD20.

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3741.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 299/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2), oraz raportu nr OT.422.75.2019 Zessly (infliksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.