



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zessly (infliksymab)
we wskazaniu
autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.75.2019

Data ukończenia: 11 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sandoz Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sandoz Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Sandoz Polska sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|--|
| AE | zdarzenia niepożądane (ang.adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| b.d. | brak danych |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| EAN | europejski kod towarowy (ang. european article number) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IS | wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego(ang. Number Needed To Treat) |
| NS | wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant) |
| OR | iloraz szans (ang. Odds Ratio) |
| ORR | obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate) |
| PICO | schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome) |
| RCT | kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial) |
| RD | bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference) |
| RP/RK | Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna |
| RR | ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510) |

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Podsumowanie | 6 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 4. Problem decyzyjny | 9 |
| 4.1 Problem zdrowotny..... | 9 |
| 4.2 Technologia wnioskowana | 10 |
| 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 10 |
| 5. Istotność stanu klinicznego | 12 |
| 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna | 13 |
| 6.1 Przegląd Agencji | 13 |
| 6.1.1 Opis metodyki przeglądu | 13 |
| 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu | 15 |
| 6.2.1 Analiza skuteczności | 15 |
| 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania | 16 |
| 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 17 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 22 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 23 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 24 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 25 |
| 11. Piśmiennictwo | 33 |
| 12. Strategie wyszukiwania publikacji..... | 34 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

22.08.2019 r., PLD.46434.3741.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy Zessly (infliksimab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, fiołka à 100 mg

Wnioskowane wskazanie:

- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10 K73.2)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ██████████ (80 fiołek à 100 mg)
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.08.2019 r., znak PLD.46434.3741.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10 K73.2).

Produkty lecznicze zawierające infliksymab nie były oceniane przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznanym etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, 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. Żaden objaw nie jest charakterystyczny dla AIH. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest zmęczenie, stąd też konieczność uwzględniania AIH w diagnostyce różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia. Rokowanie zależy przede wszystkim od odpowiedzi na GKS. Gorsze rokowanie związane jest z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi, niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy.

Istotność stanu klinicznego

Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię do 5 ekspertów, do 11.09.19 r. nie otrzymano żadnej opinii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono opis serii przypadków Weile-normann 2013, w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność terapii infliksymabem 11 pacjentów z trudnym do leczenia autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH ang. Autoimmune hepatitis). Ponadto odnaleziono dwa opisy przypadków Fujii 2012 i Shirakami 2018, w których pacjenci osiągnęli stabilizację choroby podczas terapii infliksymabem.

W badaniu Weile-normann 2013 wszyscy pacjenci wykazali znaczący spadek aktywności aminotransferazy 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. Średnie 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 (brak danych dla pacjentów nr 1 i 7). Średni poziom IgG w surowicy krwi przed leczeniem wynosiły 24,8 mg/dl (miligramy na decylitry) \pm 10,1, spadł do 17,38 mg/dl \pm 6 po trzech infuzjach infliksymabem. Poziom transaminazy w normie uzyskano u 8 na 11 pacjentów po terapii infliksymabem. Sześć z dziewięciu pacjentów (z określonym poziomem IgG przed i po terapii infliksymabem) wykazało dodatkową normalizację poziomów IgG, wraz z całkowitą remisją biochemiczną (AST, ALT – norma). U 5 pacjentów wykonano biopsje wątroby, która wykazała zmniejszenie stanu zapalnego, wyrażonego jako zmodyfikowany wskaźnik aktywności histologicznej (mHAI).

Leczenie interwałowe infliksymabem od ponad 10 lat u jednego pacjenta i przez ponad trzy lata u innego pacjenta doprowadziło do remisji choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Oprócz publikacji Weile-normann 2013 oceniono bezpieczeństwo stosowania infliksymabu u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby w publikacji Ramos Casals 2008, 2010. Zwrócono w niej uwagę na przypadki wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów leczonych infliksymabem.

W badaniu Weile-normann 2013 podanie infliksymabu było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów, jednak u jednego pacjenta rozwinęła się reakcja alergiczna po szóstej infuzji. Spośród 11 leczonych pacjentów u 7 wystąpiły działania niepożądane takie jak: powtarzające się epizody infekcji dróg moczowych (pacjenci nr 3 i 10), nawracająca postać półpaśca (pacjenci nr 1 i 2), opryszczkowe zapalenie spojówek, zapalenie płuc, wymagające hospitalizacji oraz nawracająca opryszczka wargową. U pacjenta nr 1 rozwinął się ropień bakteryjny, a także półpaśec oka.

Zaostrzenie zapalenia wątroby zaobserwowano u jednego pacjenta (nr 2), co spowodowało przerwanie leczenia.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Zessly nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak danych nt. relacji korzyści do ryzyka stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt rocznego cyklu (80 fiolek à 100 mg) terapii lekiem Zessly wyniesie █████ zł brutto. Na podstawie wnioskowanego dawkowania infliksimabu można przypuszczać, że koszt oszacowany we wniosku dotyczy jednak dwóch lata leczenia.

Inne leki zawierające infliksimab to Flixabi, Inflectra, Remicade i Remsima. Koszt opakowania 100 mg na podstawie danych DGL NFZ¹ wynosi od 706,28 do 996,15 zł. Koszt fiołki Zessly à 100 mg wg wniosku wynosi █████ zł. Brak informacji na temat realnej ceny Zessly wg 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.

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

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie sirolimusu lub rytuksymabu.

¹ Za IKAR pro, dane z okresu od lutego 2018 do marca 2019.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.08.2019 r., znak PLD.46434.3741.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksimab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10 K73.2).

Produkty lecznicze zawierające infliksimab nie były oceniane przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: K73.2 – Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

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

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

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. rż. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogenez

Przyczyny choroby nie są znane. Uważa się, że u jej podłoża leżą predyspozycje genetyczne, a bodźcem wywołującym reakcję autoimmunologiczną mogą być czynniki środowiskowe, np. wirusy, bakterie, leki lub inne związki chemiczne. Zapoczątkowana reakcja przeciwko antygenom hepatocytów prowadzi do uruchomienia przewlekłego procesu martwiczo-zapalnego, skutkującego włóknieniem i w ostateczności martwicą wątroby.

Źródło: Szczeklik 2018.

Obraz kliniczny

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby może przebiegać całkowicie bezobjawowo albo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw nie jest charakterystyczny dla AIH. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest zmęczenie, stąd też konieczność uwzględniania AIH w diagnostyce różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia. Rzadko AIH ma przebieg piorunujący z objawami ostrej niewydolności wątroby. W przypadkach objawowych cechuje się żółtaczką o zmiennym nasileniu (czasami znaczną); w 25% przypadków przebiega bez żółtaczki. Niekiedy stwierdza się objawy endokrynopatii, a część chorych w chwili rozpoznania ma objawy marskości.

Źródło: Szczeklik 2018.

Rokowanie

Rokowanie AIH zależy przede wszystkim od odpowiedzi na GKS. 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.

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpoznanie

Nie ma żadnego objawu klinicznego ani (z wyjątkiem autoprzeciwciał SLA/LP) wyniku badania laboratoryjnego patognomonicznego dla AIH. Przed postawieniem diagnozy należy starannie wykluczyć inne przyczyny zapalenia wątroby, przede wszystkim wirusowe oraz pierwotne zapalenie dróg żółciowych. Niezbędne w tym celu jest wykonanie badania histologicznego biopsji wątroby. Obecnie wskazane jest stosowanie systemu punktowego rozpoznania AIH, opracowanego przez IAIHG (ang. International AIH Group), uwzględniającego 4 najistotniejsze elementy: stężenie IgG, obecność autoprzeciwciał, obraz histopatologiczny i ujemne wyniki badań w kierunku WZW.

Źródło: Szczeklik 2018

Leczenie

Leczenie obejmuje 2 fazy: indukcję remisji i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej (normalizacja aktywności aminotransferaz i IgG). W tym celu stosuje się głównie glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon), same lub z azatiopryną. Dobrą odpowiedź na kortykoterapię uzyskuje się u >80% chorych. Po osiągnięciu remisji badania laboratoryjne należy powtarzać średnio co 6 miesięcy, a leczenie kontynuować przez 2-3 lata pełnej remisji biochemicznej. Przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu leczenia należy wykonać biopsję wątroby. Jeśli w badaniu histologicznym nie stwierdzi się aktywności zapalnej, można podjąć próbę zakończenia leczenia, stopniowo redukując dawki GKS i azatiopryny (pod kontrolą badań laboratoryjnych). W przypadku nawrotu zapalenia należy zwiększyć dawki leków i kontynuować leczenie do końca życia. Brak odpowiedzi na leczenie wymaga ponownej diagnostyki.

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | • Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka 100 mg, kod EAN 7613421020903 |
| Kod ATC | L04AB02 – Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α) |
| Substancja czynna | Infliximabum |
| Wnioskowane wskazanie | Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2) |
| Dawkowanie | Dożylnie we wlewie min. 2-godzinnym; 5mg/kg masy ciała |
| Droga podania | Produkt leczniczy Zessly należy podawać dożylnie. |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | Planowane są dwa cykle leczenia. Jeden cykl leczenia trwa jeden rok. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β). |

Dodatkowe uwagi:

Wiek pacjenta: 21 lat; leczenie: I linia: prednizon p.o. + metyloprednizolon (pulsy; II linia: mykofenolan mofetilu p.o.; III linia leczenia: cyklosporyna + takrolimus.

Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku, planowane są dwa cykle leczenia. Jeden cykl leczenia trwa jeden rok.

Źródło: ChPL Zessly, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2018 r., EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów:</u> Produkt leczniczy Zessly w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym z metotreksatem; dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). <p><u>Choroba Crohna u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowana do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i(lub) środkami |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p><u>Choroba Crohna u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka, czynna postać choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17lat, 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. Infiksymbab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowana lub ciężka czynna postać 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. <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6do 17lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka, czynna postać zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie 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. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infl ksymbabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych. <p><u>Łuszczycyca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie 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. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Produkt leczniczy dodatkowo monitorowany (oznaczony symbolem czarnego trójkąta). |

Źródło: ChPL Zessly

5. Istotność stanu klinicznego

Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię do 5 ekspertów, do 11.09.19 r. nie otrzymano żadnej opinii.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ICD-10: K73.2) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.09.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat) z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, poddane uprzedniej terapii

Interwencja: infliksymab stosowany jako kolejna linia leczenia

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, CCT, badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt), wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono opis serii przypadków Weile-normann 2013, w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność terapii infliksymabem 11 pacjentów z trudnym do leczenia autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH ang. Autoimmune hepatitis).

Ponadto odnaleziono dwa opisy przypadków Fujii 2012, Shirakami 2018, w których pacjenci osiągnęli stabilizację choroby podczas terapii infliksymabem.

Odnaleziono również publikacje Ramos Casals 2008 2010, w której zwrócono uwagę na przypadki wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów leczonych infliksymabem

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|
| <p>Badanie Weiler-Normann 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesu</p> | <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia infliksymabem grupy jedenastu pacjentów z trudnym do leczenia autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH ang. <i>Autoimmune hepatitis</i>)</p> <p>Badanie retrospektywne</p> <p>Interwencja: infliksymab 5 mg/kg masy ciała, podawany w tygodniu 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 4-6 tygodni, w zależności od wyników badań laboratoryjnych i przebiegu klinicznego choroby</p> <p>Liczba pacjentów N= 11 (7 kobiet i 4 mężczyzn)</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat (mediana wieku pacjentów włączonych wyniosła 42 lata (przedział wieku: 28 – 75 lat) • Potwierdzone autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zgodnie m.in. z kryteriami International Autoimmune Hepatitis Study Group) • Poprzednie leczenie obejmowało azatiopryne 1 - 1,5 mg/kg i prednizolon 1 mg/kg masy ciała (dawka podtrzymująca zmniejszona do 5–20 mg) <p>U 5 pacjentów rozwinęła się nietolerancja na azatiopryne, a u jednego pacjenta rozwinęła się związane z azatiopryną zapalenie trzustki. U pozostałych pacjentów schemat: azatiopryna + prednizolon nie doprowadził do remisji choroby (podwyższony poziom transaminazy (ponad dwa razy więcej niż górna granica normy) i immunoglobuliny). 7 pacjentów (64%) miało potwierdzoną histologicznie marskość wątroby.</p> <p>Wszyscy pacjenci oprócz jednego pacjenta (zdiagnozowany 10 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem) zdiagnozowano pięć lat, przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.</p> <p>Innymi stosowanymi lekami u włączonych pacjentów były cyklofosfamid, cyklosporyna, takrolimus i adalimumab.</p> <p>Wszystkim pacjentom wykonano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i testy immunologiczne oparte na detekcji interferonu γ (IFN-γ), aby wykluczyć aktywną lub utajoną gruźlicę. Wykonano również pełne analizy laboratoryjne, w tym ocenę poziomu przeciwciała, a także USG jamy brzusznej przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne choroby wątroby, w tym metaboliczne i wirusowe zapalenie wątroby | <ul style="list-style-type: none"> • aktywność aminotransferazy (AST - aminotransferazy asparaginianowej, ALT - aminotransferazy alaninowej) • poziomu IgG (Immunoglobulin typu G) • poziom transaminazy • ocena bezpieczeństwa |

Tabela 4. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Weiler-Normann 2013

| Nr identyfikujący pacjenta | wiek | pleć | Wcześniejsze leczenie (wszyscy dostawali sterydy) | Marskość wątroby | Choroby współistniejące | przeciwciała |
|----------------------------|------|------|---|------------------|--|--|
| 1 | 37 | K | azatiopryna, cyklofosfamid, MMF, cyklosporyna | Tak | osteoporoza posterydowa z wieloma złamaniami | ANA: 1:320, SMA 1:320 |
| 2 | 69 | K | azatiopryna, MMF | Nie | osteoporoza posterydowa, depresja (syndrom odstawienia sterydów) | ANA 1:2560, SMA 1:2560, F-aktyna: obecna |
| 3 | 70 | K | azatiopryna | Tak | osteoporoza posterydowa | ANA 1:80, SMA 1:1280 |
| 4 | 54 | K | azatiopryna | Tak | osteoporoza posterydowa, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, choroba Hashimoto | ANA 1:320, SMA 1:320 |
| 5 | 42 | K | azatiopryna | Tak | Depresja (syndrom odstawienia sterydów), choroba Hashimoto | ANA >1:1000, SMA 1:1000, SLA/LP 80 jednostek |
| 6 | 28 | M | azatiopryna, MMF | Nie | | ANA 1:1280, SMA 1:320 |
| 7 | 75 | M | azatiopryna | Tak | nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca | ANA 1:320 |
| 8 | 42 | K | azatiopryna, adalimumab | Tak | małopłytkowość samoistna | ANA 1:160, SMA 1:640, F-aktyna: obecna |
| 9 | 40 | K | azatiopryna, MMF, takrolimus | Nie | | ANA 1:1280, SMA 1:1280, F-aktyna: obecna |
| 10 | 61 | M | azatiopryna, MMF | Tak | cukrzyca posterydowa, nadciśnienie tętnicze, choroba Gravesa-Basedowa, | ANA 1:640, SMA 1:640, SLA/LP 103 jednostki |
| 11 | 29 | M | azatiopryna, MMF, adalimumab, 6-MP | Nie | | ANA 1:1280, SMA 1:640, F-aktyna: obecna |

MMF - budezonid, mykofenolan mofetylu; **ANA** - przeciwciała przeciwjądrowe (*ang. anti-nuclear antibodies*); **SMA** – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (*ang. smooth muscle antibodies*); **F-aktyna** - najważniejszy antygen docelowy; **SLA / LP** - przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (*ang. anti-soluble liver antigen/liver-pancreas antygen*); **6-MP** - 6-merkaptopuryna

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

Weiler-Normann 2013

Wszyscy pacjenci wykazali znaczący spadek aktywności aminotransferazy po trzeciej infuzji infiksymbabem: średni poziom AST (aminotransferazy asparaginianowej) w surowicy przed pierwszym podaniem infiksymbabu wynosił 475 U/l (jednostek na liter) \pm 466 i spadł do 43 U/l \pm 32 podczas leczenia.

Średni poziom ALT (aminotransferazy alaninowej) przed leczeniem infiksymbabem 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 (brak danych dla pacjenta nr 1 i 7). 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 infiksymbabem.

Poziom transaminazy w normie uzyskano u 8 na 11 pacjentów po terapii infiksymbabem. Sześć z dziewięciu pacjentów (z określonym poziomem IgG przed i po terapii infiksymbabem) wykazało dodatkową 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 infiksymbabem 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 MMF). 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 z powodu nieskuteczności.

Leczenie interwałowe infiksymbabem od ponad 10 lat u jednego pacjenta i przez ponad trzy lata u innego pacjenta doprowadziło do remisji choroby.

6.2.2 *Bezpieczeństwo stosowania*

Weiler-Normann 2013

Podanie infiksymbabu było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów, jednak u jednego pacjenta rozwinęła się reakcja alergiczna po szóstej infuzji. 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 2 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 półpasiec oka.

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 normy w poziomie transaminaz i IgG u pacjenta nr 10. Jednak stan pacjenta uległ poprawie, a dawki steroidów można 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 2010

Odnotowano dziesiętnaście przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby po rozpoczęciu leczenia przeciwciałem TNF, głównie u pacjentów z rozpoznaną spondyloartropatią seronegatywną (47%) i dotyczyło to głównie zastosowania infiksymbabu (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 drugiego

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zessly

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie.

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu.

Zakażenia

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zessly. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Zessly należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF α może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Gruźlica

U pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zessly każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zessly. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zessly należy podjąć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zessly należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anti-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Zessly wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zessly.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T–komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T–cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T–komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6–MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Zessly należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Zessly.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Zessly.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność

serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

W poniżej przedstawiono działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Zessly do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|--|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes) | Bardzo często |
| | Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień) | Często |
| | Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci) | Niezbyt często |
| | Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B | Rzadko |
| | Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infl ksymbab) | Częstość nieznana |
| Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) | Chłoniak, chłoniak nieziały, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy. | Rzadko |
| | Chłoniak T–komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla | Częstość nieznana |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych | Często |
| | Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza | Niezbyt często |
| | Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infl ksymbab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa | Rzadko |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego | Często |
| | Reakcje anafilaktyczne, zespół toczeniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą | Niezbyt często |
| | Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna. | Rzadko |
| Zaburzenia psychiczne | Depresja, bezsenność | Często |
| | Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość | Niezbyt często |
| | Apatia. | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Bardzo często |
| | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja | Często |
| | Napad padaczkowy, neuropatia | Niezbyt często |
| | Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa) | Rzadko |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|--|-----------------------|
| Zaburzenia oka | Zapalenie spojówek | Często |
| | Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień | Niezbyt często |
| | Wewnętrzne zapalenie oka | Rzadko |
| | Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji | Częstość nieznana |
| Zaburzenia serca | Tachykardia, kołatania serca | Często |
| | Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia | Niezbyt często |
| | Sinica, wysięk osierdziowy | Rzadko |
| | Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego | Częstość nieznana |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy | Często |
| | Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki | Niezbyt często |
| | Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń | Rzadko |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok | Bardzo często |
| | Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa. | Często |
| | Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy | Niezbyt często |
| | Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc) | Rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bóle brzucha, nudności | Bardzo często |
| | Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie | Często |
| | Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz | Często |
| | Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego. | Niezbyt często |
| | Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka | Rzadko |
| | Niewydolność wątroby | Częstość nieznana |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycza krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie | Często |
| | Wysypka pęcherzowa, tojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry | Niezbyt często |
| | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermataza pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) | Rzadko |
| | Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego | Częstość nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców | Często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Zakażenie układu moczowego | Często |
| | Odmiedniczkowe zapalenie nerek. | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Zapalenie pochwy | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcje związane z infuzją, ból | Bardzo często |
| | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje | Często |
| | Zaburzenia procesów gojenia | Niezbyt często |
| | Zmiany ziarniniakowe | Rzadko |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Badania diagnostyczne | Dodatnie autoprzeciwciała | Niezbyt często |
| | Nieprawidłowy układ dopełniacza | Rzadko |

Ostrzeżenia i komunikaty

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leków zawierających infliksimab.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Zessly nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak danych nt. relacji korzyści do ryzyka stosowania.

8. Konkurencyjność cenowa

Zidentyfikowano inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną infliksimab. Zestawienie kosztów zamieszczono poniżej.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 6. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | Opakowanie | Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia | Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia |
|---|---|--|--|
| 1 cykl (rok) | 80 fiolek à 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji | ■ | ■ |

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (80 fiolek à 100 mg) terapii lekiem Zessly wyniesie ■ zł brutto.

W dniu 2.09.2019 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało, 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.

Inne leki zawierające infliksimab to Flixabi, Inflectra, Remicade i Remsima. Koszt opakowania 100 mg na podstawie danych DGL NFZ² wynosi od 706,28 do 996,15 zł. Koszt fiołki Zessly à 100 mg wg wniosku wynosi ■ zł. Brak informacji na temat realnej ceny Zessly wg DGL NFZ.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie sirolimusu lub rytuksymabu. Dawkowanie na podstawie publikacji Kerkar 2005 i Burak 2013, koszty za aktualną listą refundacyjną oraz danymi DGL NFZ¹. 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.

² Za IKAR pro, dane z okresu od lutego 2018 do marca 2019.

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

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 02.09.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E);
- Hellenic Society of Gastroenterology (HSG);
- European Association for the Study of the Liver (EASL);
- National Organization for Rare Disorders (NORD);
- American Association for the Study of Liver Disease.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.09.2019 r. Do niniejszego opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym dotyczące braku skuteczności standardowych opcji leczenia. W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji z danego kraju/regionu, do opracowania włączono najbardziej aktualną wytyczną.

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej: wytyczne polskie Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH) z 2015 roku, wytyczne greckie Hellenic Society of Gastroenterology (HSG) z 2019 roku, wytyczne europejskie European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2015 roku, wytyczne amerykańskie National Organization for Rare Disorders (NORD) z 2019 roku oraz American Association for the Study of the Liver (AASLD) z 2010 roku.

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym dotyczące sposobów postępowania w przypadku braku skuteczności standardowych opcji leczenia.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki kliniczne

| Organizacja, rok | Zalecane postępowanie terapeutyczne |
|---|--|
| Polskie Towarzystwo Hepatologiczne PTH, 2015 (Polska) | <p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczna terapia AIH opiera się na prednizonie lub prednizolonie i azatioprynie; • Takrolimus jest stosowany u pacjentów z AIH nieodpowiadających na konwencjonalną terapię lub z jej nietolerancją, charakteryzuje się dużą skutecznością; • Mykofenolan mofetylu jest lekiem z wyboru w przypadkach opornych na konwencjonalną terapię czy nietolerancji azatiopryny. Może on być również użyty jako lek pierwszego rzutu w terapii AIH. <p>Inne leki stosowane w postaciach AIH opornych na leczenie: cyklosporyna, cyklofosfamid, leki biologiczne anty-TNF i anty-CD20.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Hellenic Society of Gastroenterology (HSG) 2019 (Grecja) | <p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celem terapii AIH powinno być osiągnięcie całkowitej remisji biochemicznej i histologicznej w celu zapobiegania potencjalnemu postępowi choroby (II-2); • Wszyscy pacjenci z aktywną chorobą, nawet ci z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby powinni być leczeni (I); • Leczenie można wstrzymać u pacjentów ze spontaniczną remisją, przy ścisłej obserwacji długoterminowej, aby nie przeoczyć zaostrzenia AIH (III); • Długoterminowa skuteczność konwencjonalnego leczenia jest niepewna, ponieważ u 15-25% pacjentów rozwija się nietolerancja na leczenie lub dochodzi do wystąpienia skutków ubocznych związanych z leczeniem (II-2); |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Leczenie indukcyjne AIH powinno być zindywidualizowane i ukierunkowane na odpowiedź (II-2);• Początkowe leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji remisji choroby obejmuje prednizolon w zindywidualizowanej dawce raz na dobę (0,5-1mg/kg/dobę), a następnie zwykle po dwóch tygodniach 50mg/dobę azatiopryny (jeśli stężenie bilirubiny wynosi <6mg/dL) (I);• Dawka azatiopryny powinna następnie być stopniowo zwiększana do 1-2mg/kg/dobę (dawka podtrzymująca) (II-2);• W ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu AIH prednizolon (0,5-1mg/kg/dzień) w połączeniu z MMF (2g/dzień) może być stosowany od początku leczenia, jeśli stężenie bilirubiny wynosi <6mg/dl (badania wykazały woski odsetek remisji po zakończeniu leczenia, któremu towarzyszy poprawa histologii wątroby) (II-3);• U pacjentów z niewydolnością wątroby bez marskości wątroby budezonid (9mg/dobę) w skojarzeniu z azatiopryną może być stosowany, jako leczenie indukcyjne u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi, które mogą ulec zaostrzeniu w wyniku konwencjonalnej terapii kortykosteroidami (II-2);• Optymalnym leczeniem podtrzymującym powinna być monoterapia bez kortykosteroidów, azatiopryną lub alternatywnie MMF (II-2);• Długotrwała monoterapia prednizolonem w niskiej dawce może być stosowana w celu utrzymania remisji tylko u pacjentów z łagodną chorobą i nietolerancją azatiopryny, u których uzyskano całkowitą odpowiedź po terapii indukcyjnej (II-2);• Leczenie podtrzymujące należy dostosować do dawki, która może utrzymać trwałą odpowiedź biochemiczną (normalizacja AST, ALT i IgG) (II-2);• Leczenie immunosupresyjne należy stosować łącznie przez co najmniej 3 lata i przez co najmniej 2 lata po uzyskaniu pełnej odpowiedzi biochemicznej (II-2);• Leczenia podtrzymującego nie należy przerywać bez pełnej odpowiedzi biochemicznej lub histologicznej (HAI>3) (II-2);• Pacjenci z AIH powinni pozostawać pod ścisłą długoterminową kontrolą po zaprzestaniu leczenia, ponieważ nawroty mogą wystąpić najczęściej w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy, a nawet wiele lat później (II-2);• Leczenie nawrotów powinno być podobne do początkowego schematu leczenia, które jest również skuteczne w przywracaniu pełnej remisji (II-2);• Zaleca się długotrwałe, prawdopodobnie stałe leczenie podtrzymujące u pacjentów z AIH, którzy byli odpowiednio leczeni (≥ 4 lata immunosupresji), ale nawrót choroby podczas odstawienia leku lub leczenia podtrzymującego (II-2);• Tylko bardzo niewielka część pacjentów pozostaje w remisji bez leczenia podtrzymującego w konwencjonalnych schematach leczenia (II-2);• U pacjentów z AIH, u których utrzymywała się całkowita remisja biochemiczna przez co najmniej 2 ostatnie lata immunosupresji, przez przerwaniem leczenia zaleca się wykonanie biopsji choroby (II-2);• Decyzja o odstawieniu leczenia powinna być oparta na bezpośredniej współpracy między pacjentami, a lekarzami (II-2);• U części pacjentów reagujących zgodnie z konwencjonalnym schematem zaleca się zwiększenie dawki azatiopryny do 2mg/kg/dobę w połączeniu z prednizolonem 5-10mgmg/kg/dobę (II-3);• U pacjentów nietolerujących azatiopryny MMF stanowią leczenie drugiego rzutu (II-2);• Jeżeli odpowiednie konwencjonalne leczenie azatiopryną nie jest w stanie utrzymać remisji u osób reagujących na kortykosteroidy, mając na uwadze uboczne skutki sterydów, można rozważyć przejście na budezonid (II-3);• W przypadku braku lub częściowej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, należy rozważyć leczenie alternatywne: cyklosporyną, takrolimusem, metotreksatem, cyklofosfamidem, rytuksymabem lub środkami blokującymi TNF-alfa. Tego typu leczenie powinno być przeprowadzane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach (II-3). |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – badania kliniczne z randomizacją</p> <p>II-1 – kontrolowane badania bez randomizacji</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>III-3 – serie przypadków lub badania bez kontroli</p> <p>III – opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe</p> |
| <p>European Association for the Study of the Liver (EASL)</p> <p>2015</p> <p>(Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • celem leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby jest uzyskanie całkowitej remisji choroby i zapobieganie dalszemu postępowi choroby. Wymaga to głównie stałej terapii podtrzymującej lub (tyko u niewielkiej liczby pacjentów) indukcji trwałej remisji po odstawieniu leczenia (II-2); • postępowanie z pacjentami z AIH powinno obejmować wczesne rozpoznanie objawów i objawów pozawątrobowych oraz powiązanych chorób autoimmunologicznych, a także nadzór nad powikłaniami specyficznymi dla choroby i powikłaniami związanymi z leczeniem (III); • wszyscy pacjenci z aktywnym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby powinni podlegać leczeniu (I); • dawkowanie terapii należy dostosować do aktywności choroby (III); • tylko pacjenci ze spontaniczną remisją mogą nie wymagać leczenia, muszą być jednak ściśle monitorowani od 3-6 miesięcy (III); • prednizo(lo)n jako początkowa terapia, a następnie dodanie azatiopryny po dwóch tygodniach leczenia, stanowi leczenie pierwszego rzutu AIH (I); • początkowa dawka prednizo(lo)nu powinna wynosić od 0,5-1mg/kg/na dobę (wyższe dawki początkowe mogą szybciej indukować remisję, choć kosztem działań niepożądanych związanych ze sterydami) (II-2); • leczenie azatiopryną można rozpocząć, gdy stężenie bilirubiny jest niższe niż 6mg/dl, a najlepiej dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia sterydami. Początkowa dawka powinna wynosić 50mg/dobę i być zwiększana w zależności od toksyczności i odpowiedzi na leczenie, aż do dawki podtrzymującej 1-2mg/kg (II-2); • leczenie AIH powinno być ukierunkowane na odpowiedź, a schematy leczenia powinny być zindywidualizowane (III); • brak odpowiedzi na leczenie powinno prowadzić do ponownego rozważenia diagnozy lub ponownej oceny przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (II-2); • u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pomimo potwierdzenia diagnozy i przestrzegania zaleceń, należy zwiększyć dawkę prednizo(lo)nu i azatiopryny lub zastosować leczenie alternatywne (II-2); • pacjenci z ostrym, ciężkim zapaleniem wątroby powinni, jak najszybciej otrzymać duże dawki kortykosteroidów podanych drogą dożylną (≥ 1 mg / kg). W przypadku poprawy w ciągu 7 dni pacjenta należy wpisać na listę „awaryjnego przeszczepienia wątroby”; • leczenie immunosupresyjne należy kontynuować, co najmniej przez trzy lata i przez co najmniej dwa lata po całkowitej normalizacji transaminaz i IgG (II-2); • u pacjentów bez remisji biochemicznej nie należy przerywać leczenia. U pacjentów, którzy byli w remisji biochemicznej od ponad dwóch lat, przed przerwaniem leczenia należy rozważyć biopsję wątroby. U pacjentów z ciągłą aktywnością choroby histologicznej (HAI>3) nie należy również przerywać leczenia (II-2); • tylko niewielka część pacjentów pozostaje w remisji bez leczenia podtrzymującego. Próba wycofania leczenia wymaga ścisłej współpracy między pacjentem a lekarzem. Nawrót występuje najczęściej w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Nawrót może jednak nastąpić wiele lat później. Dlatego pacjenci powinni być ściśle monitorowani po odstawieniu leczenia, a nadzór powinien być kontynuowany przez całe życie. Wzrost IgG może poprzedzać wzrost aktywności aminotransferaz w nawrocie (II-2); |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> leczenie nawrotu lub zaostrzenia może wymagać dawek steroidów podobnych do schematu indukcji. Wcześniejsze wykrycie nawrotu pozwala niższymi dawkami leków immunosupresyjnych na ponowne wywołanie pełnej remisji (II-2); u wszystkich pozostałych pacjentów nieleczonych sterydami, monoterapia azatiopryną (lub MMF) powinna być celem leczenia podtrzymującego. Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym powinno być dostosowane tak, aby utrzymać stabilną remisję ze znormalizowanymi poziomami transaminaz i IgG. Częstość nawrotów po odstawieniu prednizolonu można zmniejszyć, stosując azatioprynę w dawce do 2mg/kg/dobę (II-2); u pacjentów wymagających długotrwałej terapii sterydami w dużych dawkach (>20 mg/dobę) należy zoptymalizować konwencjonalne leczenie (wysokie dawki prednizolu) w połączeniu z 2mg/kg/dobę azatiopryny). Można również rozważyć wprowadzenie alternatywnych metod leczenia (cyklosporyna, takrolimus, infliksimab, rituksimab, metotreksat lub cyklofosfamid). Względna skuteczność leczenia drugiego rzutu nie została przebadana w badaniach klinicznych, dlatego te należy stosować wyłącznie po konsultacji ze specjalistycznym centrum (II-3); u pacjentów nietolerujących azatiopryny, mykofenolan jest lekiem drugiego wyboru (II-2). Nie ustalono względnej skuteczności i tolerancji MMF u innych pacjentów w porównaniu z azatiopryną (II-2). <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów)</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I – badania kliniczne z randomizacją</p> <p>II-1 – kontrolowane badania bez randomizacji</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>III-3 – serie przypadków lub badania bez kontroli</p> <p>III – opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe</p> |
| <p>National Organization for Rare Disorders (NORD)</p> <p>2019</p> <p>(USA)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> początek leczenia kortykosteroidy, następnie inne środki immunosupresyjne, wraz ze stopniowym ograniczeniem dawki stosowanych kortykosteroidów, a nawet całkowitego zaprzestania ich stosowania w przypadku remisji choroby; kortykosteroidy, takie jak prednizon, prednizolon lub budezonid są zwykle stosowane w celu stłumienia układu odpornościowego i złagodzenia stanu zapalnego w wątrobie; azatiopryna jest zwykle włączana wraz z ograniczeniem dawki stosowanych kortykosteroidów. Ma zwykle mniej poważnych skutków ubocznych w porównaniu z prednizonem, więc zwykle jest lekiem z wyboru do długotrwałego stosowania; mykofenolan mofetylu jest lekiem z wyboru w przypadku nietolerancji azatiopryny; cyklosporyna, syrolimus i takrolimus są innymi alternatywnymi metodami leczenia dla azatiopryny i mykofenolanu mofetylu; metotreksat, rapamycyna, rytuksymab i infliksymab były stosowane u niewielkiej grupy pacjentów z AIH, którzy nie zareagowali dobrze na leki omówione powyżej. Obecnie nie istnieją szczegółowe wytyczne dotyczące dawkowania, strategii monitorowania ani profile bezpieczeństwa tych leków w przypadku ich stosowania w AIH. <p>Źródło finansowania: nie wskazano.</p> <p>Metodyka: nie wskazano.</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano.</p> |
| <p>American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)</p> <p>2010</p> <p>(USA)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> początek leczenia: prednizon (zaczynając od 30 mg na dobę i zmniejszając do 10 mg na dobę w ciągu 4 tygodni) w skojarzeniu z azatiopryną (50mg na dobę lub 1-2mg/kg masy ciała) lub wyższą dawką samego prednizonu (począwszy od 40-60 mg dziennie i zmniejszając do 20 mg dziennie w ciągu 4 tygodni). Preferowane jest leczenie skojarzone. Zamiast prednizonu można stosować prednizolon w zrównoważonej dawce (Klasa I, poziom A); Pacjenci leczeni długotrwanie kortykosteroidami powinni być monitorowani pod kątem występowania chorób kości zwłaszcza na początku leczenia, a następnie corocznie (Klasa IIa, poziom C); |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Możliwe działania niepożądane terapii kortykosteroidami należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia (Klasa Ia, poziom C); • Należy oznaczać aktywność enzymu S-metylotransferazy tiopuryny u pacjentów z cytopenią przed lub podczas leczenia azatiopryną (Klasa IIa, poziom C); • Próby wątrobowe (AST lub ALT w surowicy), całkowite stężenie bilirubiny oraz poziom c-globuliny lub IgG należy monitorować w odstępach 3-6 miesięcy podczas leczenia (Klasa IIa, poziom C); • Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia prawidłowego poziomu AST lub ALT w surowicy, całkowitego stężenia bilirubiny, poziomu c-globuliny lub IgG oraz prawidłowej histologii wątroby nie wykazującej aktywności zapalnej (Klasa IIa, poziom C); • Pacjenci powinni doświadczyć minimalnego czasu remisji biochemicznej, zanim immunosupresja zostanie zakończona po co najmniej 24 miesiącach terapii (Klasa IIa, poziom C); • Poprawę kliniczną, laboratoryjną i histologiczną, która jest niewystarczająca do spełnienia kryteriów dla punktu końcowego leczenia po ciągłym leczeniu przez co najmniej 36 miesięcy (niepełna odpowiedź), należy leczyć długotrwałym stosowaniem prednizonu lub azatiopryny (terapia podtrzymująca) w odpowiednio dostosowanych dawkach, celem zapewnienia braku objawów i stabilizacji nieprawidłowości laboratoryjnych (Klasa IIa, poziom C); • W przypadku wystąpienia nietolerancji na leczenie, należy zmniejszyć dawkę leku lub zaprzestać jego stosowania (Klasa IIa, poziom C); • Pierwszy nawrót po odstawieniu leku należy leczyć za pomocą kombinacji prednizonu i azatiopryny w takim samym schemacie, co na początku leczenia, a następnie ograniczyć do monoterapii azatiopryną (2mg/kg dziennie) jako długotrwałej terapii podtrzymującej lub nieokreślonej niskiej dawce prednizonu (10mg dziennie) u pacjentów nietolerujących azatiopryny (Klasa IIa, poziom C); • W przypadku niepowodzenia terapii należy stosować duże dawki prednizonu (60mg na dobę) lub prednizonu (30mg na dobę) w połączeniu z azatiopryną (150mg na dobę) przed rozważeniem stosowania innych leków, takich jak cyklosporyna, takrolimus lub mykofenolan mofetylu (Klasa IIa, poziom B) • Mykofenolan mofetylu (2 g dziennie doustnie) jest obecnie najbardziej obiecującym lekiem (Klasa IIa, poziom C); • Jeśli odpowiedź na leczenie jest nadal niewystarczająca w przypadku nawrotu choroby, takrolimus należy zastąpić cyklosporyną lub sirolimusem (Klasa IIa, poziom C). |
| | <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Klasa I – dowody świadczące o tym, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystne, użyteczne i skuteczne</p> <p>Klasa II – dowody dla których istnieją sprzeczności i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia</p> <p>Klasa IIa – dowody/opinie przemawiające za użytecznością/skutecznością</p> <p>Klasa IIb – przydatność/skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów/opinii</p> <p>Klasa III – dowody dla których istnieje ogólna zgoda, że ogólna procedura/leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>Poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</p> <p>Poziom B – dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych</p> <p>Poziom C – zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki</p> |

Wymienione wyżej wytyczne w dość szczegółowy sposób opisują aktualnie stosowane metody postępowania w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym postaci odpornej na standardowe leczenie. Infliksimab, jako lek immunosupresyjny, będący inhibitorem czynnika martwicy nowotworu alfa został wymieniony w następujących wytycznych: Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (2015), European Association for the Study of the Liver (2015) oraz National Organization for Rare Disorders (2019). Infliksimab został tam opisany,

jako alternatywna metoda leczenia o względnej skuteczności, która nie została przebadana w badaniach klinicznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

Tabela 8. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| <p>Burak 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech Inc (South San Francisco, Kalifornia, USA); Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates – Health Solutions</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> | <p>Jednoośrodkowe, otwarte badanie pilotażowe zostało przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii rytuksymabem u dorosłych osób (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym wynikiem biopsji autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, u których nie powiodło się leczenie prednizonem i / lub azatiopryną.</p> <p>Interwencja: Rytuksymab w dawce 1000 mg podawany w infuzji dożylniej w odstępie dwóch tygodni w dniach 1 i 15. 60 minut przed każdym wlewem podawano acetaminofen 1000 mg i difenhydramine 50 mg, doustnie. Pacjenci dostawali stałe dawki azatiopryny przez co najmniej trzy miesiące przed rytuksymabem i przez cały okres obserwacji. Prednizon kontynuowano w stałych dawkach przez co najmniej trzy miesiące przed rytuksymabem i przez trzy miesiące po nim. Zakończono podawanie prednizonu, jeśli u pacjenta pojawiła się remisja biochemiczna (zdefiniowaną jako poziomy ALT, AST, bilirubiny, gammaglobuliny i IgG w normie).</p> <p>Okres obserwacji: 72 tygodnie</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone autoimmunologiczne zapalenie wątroby niepowodzenie terapii prednizonem i / lub azatiopryną. <p>Trzech pacjentów miało nieakceptowalne skutki uboczne po wcześniejszej terapii prednizonem i / lub azatiopryną.</p> <p>Trzech pacjentów było opornych na standardową terapię objawiało się to aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) ponad dwa razy większą, niż górna granica normy po co najmniej sześciu miesiącach leczenia, w tym co najmniej miesiącu leczenia prednizonem 60 mg na dobę lub prednizonem 30 mg na dobę w połączeniu z azatiopryną 150 mg na dobę.</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> współistnienie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby alkoholowa lub metaboliczna choroba wątroby historia raka wątroby lub przeszczepu leczenie alternatywną immunosupresją w ciągu ostatnich trzech miesięcy; poprzednia terapia rytuksymabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym; zakażenie wirusem HIV; nawracające lub niedawne infekcje bakteryjne; dowody wcześniejszego narażenia na gruźlicę (wynik pozytywnego testu skórniego na tuberkulinę); przewlekłe infekcje grzybicze; otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatniego miesiąca; zdekompensowana marskość wątroby; znacząca choroba serca lub płuc; zaburzenia psychiczne; historia nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; ciąża lub niezdolność do stosowania odpowiedniej antykoncepcji. <p>Liczebność populacji: N= 6</p> | <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak reakcji na wlew poważne zdarzenia niepożądane <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany aktywności ALAT, AspAT zmiana stężenia bilirubiny, gammaglobuliny i IgG zmiana między wartością początkową, a 24. Tygodniem w dziewięciopunktowej Skali Nasilenia zmęczenia (<i>ang. Fatigue Severity Scale FSS</i>) zmiana w mianie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i przeciwciał przeciwgrzybiczych mięśni (ASMA), na początku badania, a następnie co trzy miesiące biopsja wątroby w 48 tygodniu (opcjonalnie), przeprowadzona u czterech osób |
| <p>Kerker 2005</p> <p>Brak informacji o źródle finansowania i o potencjalnym konflikcie interesów autorów badania</p> | <p>Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii rapamycyną pacjentów z rozpoznaniem AIH po przeszczepie wątroby</p> <p>Interwencja: rypamycyna 1-3 mg raz na dobę w zależności od masy ciała 9mediana masy ciała 43.8 kg (przedział 17,7 – 105) dawka dostosowana do utrzymania na poziomie 5–8 μg / dl. Zakończono podawanie AZA / MMF</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone AIH przed przeszczepem wątroby (uznane za nawrót choroby) brak potwierdzonego AIH przed przeszczepem (uznane za AIH de novo) brak odpowiedzi na terapię azatiopryną AZA lub mykofenolem mofetylu MMF <p>Liczebność populacji: N = 6 pacjentów niereagujących na wcześniejsze leczenie</p> | <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), poziomy immunoglobulin, obecność przeciwciał, zmiany w biopsji wątroby <p>Bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zdarzeń niepożądanych |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|-----------|----------------|
| | tydzień po rozpoczęciu terapii rybamycyną. Mediana czasu, w którym podano rapamycynę po przeszczepie wynosiła 6 lat (przedział 0,3 – 13,5). | | |

Burak 2013

Skuteczność

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. Nastąpiła istotna statystycznie poprawa (zmniejszenie) aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tygodniu 31,3 +/- 4,2; p=0.032. Poziom immunoglobuliny IgG i gammaglobuliny wykazywał tendencję spadkową w 24 tygodniu wyniki nie były istotne statystycznie.

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

Bezpieczeństwo

Rytuksymab był bardzo dobrze tolerowany, u żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z infuzją lub poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 72 tygodni obserwacji. Pacjent nr 1 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 i gammaglobuliny spadł, u żadnego z pacjentów nie wystąpiła hipogammaglobulinemia. W 46 tygodniu u pacjenta nr 2 wystąpiła żółtaczką (poziom bilirubiny wyniósł 69 µmol / 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 znajdował się w normie 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 pacjenta nr 3, który nie tolerował prednizonu i azatiopryny, poziom komórek CD19 + B 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.

Kerker 2005

Skuteczność

W grupie pacjentów, w której AIH uznano za nawrót choroby po przeszczepie, u dwóch pacjentów (pacjent nr 1 i 3) wykonano przeszczep po raz drugi. U pacjenta nr 1 ze względu na brak możliwości zwiększenia dawki 6 MMP (6-metylo-merkaptopuryny) podano rapamycynę. 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 rapamycyny). U pacjenta nr 2 rozwinęło się AIH po przeszczepie, stosowano leczenie opierające się na MMF / Tac / Pred, czynność przeszczepu zachowano w normie po zmianie leczenia z Tac / Pred na rapamycynę. U pacjenta nr 3 wystąpił nawrót AIH podczas stosowania 2,6 mg / kg azatiopryny z takrolimusem i prednizolem po drugim przeszczepie. W 9 miesiącu po przeszczepie rozpoczęto terapię rapamycyną, czynność przeszczepionej wątroby poprawiła się wraz ze zmniejszeniem poziomu immunoglobuliny IgG. Terapia rapamycyną została przerwana po 14 miesiącach ze względu na wystąpienie gorączki, ciężkiego zapalenia jelita grubego, podejrzewano również potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną. Rok po odstawieniu rapamycyny nie wystąpiła potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna, ale u pacjenta stwierdzono problemy z wtórnym wewnątrzwątrobowych zapaleniem dróg żółciowych.

W grupie pacjentów z brakiem potwierdzonego AIH przed przeszczepem, uznanych jako grupa z AIH de novo, po zastosowaniu rapamycyny zyskano odpowiedź na leczenie i utrzymano czynność przeszczepu w normie do ostatniego okresu obserwacji.

U pacjenta nr 4 wykonano przeszczep z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem HCV. Pacjent miał niezwykle skomplikowany przebieg choroby. Rozpoczęto terapię rapamycyną 3 miesiące po jego trzecim

przeszczepie, kiedy zdiagnozowano u niego AIH de novo. Nie wykryto kwasu rybonukleinowego (RNA) wirusa zapalenie wątroby typu C (HCV) w krwi. Stwierdzono zwiększony poziom aminotransferaz powiązано to z nieprzebrzeganiem przez pacjenta zaleceń lekarz. Czynność przeszczepionej wątroby była w normie w ostatnim okresie obserwacji (1,6 roku po rozpoczęciu stosowania rapamycyny). U pacjenta nr 5 wykonano przeszczep wątroby z atrezji dróg żółciowych. Był to jedynym pacjentem w tej grupie, który otrzymał rapamycynę bez wcześniejszej terapii azatiopryną lub mykofenolem mofetylu. Trzyście 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 przeciwjądrowych i zmianami histologicznymi wątroby charakterystycznymi dla rozpoznania AIH. Dodano rapamycynę do schematu prednizon (Pred) + tacrolimus (Tac). Uzyskano odpowiedź na leczenie i utrzymano czynność wątroby w normie do ostatniego okresu obserwacji (2,1 roku po rozpoczęciu stosowania rapamycyny).

Pacjentowi nr 6 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 ujemne wyniki markerów autoimmunologicznych. Około 3 lat po odstawieniu MMF rozpoznano AIH de novo, do schematu Tac / Pred dodano rapamycynę.

U pacjenta nr 3 i 5 nie wykryto przeciwciał. Pacjenci nr 4 i 6 uzyskali 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 rapamycyną wyniosła 4,6 miesięcy (przedział 3,8 – 9,1). Mediana czasu obserwacji po rozpoczęciu leczenia rapamycyną wyniosła 1,6 roku (przedział 1,3–2,2). Czynność przeszczepu badana w ostatnim okresie obserwacji była jako prawidłowa u czterech z pięciu pacjentów.

Bezpieczeństwo

Powikłania infekcyjne odnotowano u 12 z 21 pacjentów leczonych preparatem AZA / MMF i u 3 z 6 pacjentów leczonych rapamycyną. W grupie przyjmującej AZA / MMF odnotowano infekcje dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, ospę wietrzną, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, świerzb i kandydoza. Dwóch pacjentów miało również zapalenie trzustki i supresję szpiku kostnego. Podczas przyjmowania leku rapamycyny u jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie tkanki łącznej, a u innego choroba wywołana adenowirusem, która ustąpiła po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Terapia rapamycyną została przerwana u pacjenta nr 3 z powodu podejrzenia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD). Stwierdzono wysoki poziom cholesterolu i trójglicerydów u pacjent nr 5, zastosowano kontrolę masy ciała.

Gierach 2013

Opisano remisję po stosowaniu cyklofosfamidu z korty-kosterydami. Jednak lek nie powinien być stosowany u pacjentów z AIH, gdyż cyklofosfamid aktywuje odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie regulacji komórek T, co w teorii może być niekorzystne w AIH.

11. Piśmiennictwo

| Badania | |
|----------------------------|--|
| Burak 2013 | K. Burak, et al. "Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy", <i>Can J Gastroenterol</i> , 2013, 27(5):273-280 |
| Fujii 2012 | K. Fujii, et al. "Adult-onset Still's Disease Complicated by Autoimmune Hepatitis: Successful Treatment with Infliximab", <i>Internal Medicine</i> , 2012, 51: 1125-1128 |
| Gierach 2013 | M. Gierach, et al. "Autoimmunologiczne zapalenie wątroby – opis przypadku", <i>Medycyna Rodzinna</i> , 2013, str. 116-119, dostęp: http://www.czytelniamedyczna.pl/4630,autoimmunologiczne-zapalenie-watroby-opis-przypadku.html |
| Kerker 2005 | N. Kerker, et al. "Rapamycin Successfully Treats Post-Transplant Autoimmune Hepatitis", <i>American Journal of Transplantation</i> 2005; 5: 1085–1089 |
| Ramos Casals 2010 | M. Ramos-Casals, et al. "Autoimmune diseases induced by biological agents A double-edged sword?", <i>Autoimmunity Reviews</i> 9 (2010) 188–193 |
| Shirakami 2018 | E. Shirakami, et al. "Possible therapeutic choice of infliximab for psoriasis associated with autoimmune hepatitis", <i>Journal of Cutaneous Immunology and Allergy</i> , 2018, 1:147–148 |
| Weiler normann 2013 | Ch. Weiler – Normann, et al. "Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis", <i>Journal of Hepatology</i> 2013 vol. 58 j 529–534 |
| Wytyczne kliniczne | |
| PTH 2015 | Pod red. Prof. dr hab. n. med. K.Simona, <i>Hepatologia</i> 2015, Vol. 15, Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego |
| HSG 2019 | George N. Dalekosa,b, John Koskinasc, George V. Papatheodoridis, <i>Annals of Gastroenterology</i> (2019) 32, 1-24, Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis |
| EASL 2015 | <i>Journal of Hepatology</i> , EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, European Association for the Study of the Liver |
| NORD 2019 | Danielle Eagan, DO, RD, Endocrinology Fellow at the University of Florida and patient with AIH, and Craig Lammert, MD, Assistant Professor of Medicine, Department of Gastroenterology, Indiana University Health University Hospital, Autoimmune hepatitis [dostęp dnia 2019.09.02: https://rare-diseases.org/rare-diseases/autoimmune-hepatitis/] |
| AASLD 2010 | Michael P. Manns, ¹ Albert J. Czaja, ² James D. Gorham, ³ Edward L. Krawitt, ⁴ Giorgina Mieli-Vergani, ⁵ Diego Vergani, ⁶ and John M. Vierling ⁷ , AASLD Practise Guidelines, Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis 2010. |
| Pozostałe publikacje | |
| ChPL Zessly | Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly (05.09.2019 r) |
| ChPL Mabthera | Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera (05.09.2019 r.) |
| ChPL Rapamune | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (05.09.2019 r.) |
| Szczeklik 2018 | Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne</i> 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018 |
| Szczeklik 2015 | Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne</i> 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 |

12. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

| | | |
|-----|--|-------|
| #11 | Search (((("Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((„Autoimmune Chronic Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Chronic Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitis, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract] OR „Hepatitis, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract]))) AND ((“Infliximab”[Mesh]) OR („Monoclonal Ant body cA2” OR „MAB cA2” OR „Infliximab-abda” OR „Renflexis” OR „Infliximab-dyyb” OR Inflectra OR Remicade OR Zessly)) | 53 |
| #10 | Search (“Infliximab”[Mesh]) OR („Monoclonal Antibody cA2” OR „MAB cA2” OR „Infliximab-abda” OR „Renflexis” OR „Infliximab-dyyb” OR Inflectra OR Remicade OR Zessly) | 14056 |
| #9 | Search „Monoclonal Antibody cA2” OR „MAB cA2” OR „Infliximab-abda” OR „Renflexis” OR „Infliximab-dyyb” OR Inflectra OR Remicade OR Zessly | 14056 |
| #7 | Search "Infliximab"[Mesh] | 9709 |
| #4 | Search (“Hepatitis, Autoimmune”[Mesh]) OR ((„Autoimmune Chronic Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Chronic Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitis, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract] OR „Hepatitis, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract])) | 6002 |
| #3 | Search („Autoimmune Chronic Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Chronic Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitides”[Title/Abstract] OR „Autoimmune Hepatitis”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Chronic Hepatitis, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune”[Title/Abstract] OR „Hepatitides, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract] OR „Hepatitis, Autoimmune Chronic”[Title/Abstract]) | 5408 |
| #2 | Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] | 3364 |

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

| | | |
|---|--|--------|
| 1 | exp autoimmune hepatitis/ | 11425 |
| 2 | exp infliximab/ | 48237 |
| 3 | (avakine or flixabi or inflectra or ixifi or pf \$6438179 or pf\$6438179 or remicade or remsima or revellex or zessly).ab,kw,ti. | 197238 |
| 4 | 2 or 3 | 244448 |
| 5 | 1 and 4 | 384 |

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

| | | |
|----|--|-----|
| #1 | MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees | 25 |
| #2 | MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees | 660 |
| #3 | (Remicade OR Renflexis OR Infliximab-abda OR Infliximab-dyyb OR „Monoclonal Ant body cA2” OR „cA2, Monoclonal Antibody” OR MAB cA2 OR Inflectra):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 244 |
| #4 | #2 OR #3 | 839 |
| #5 | #1 AND #4 | 0 |
| #6 | (AIH):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 136 |
| #7 | #1 or #6 | 146 |
| #8 | #4 and #7 | 0 |
| #9 | Zessly | 2 |