



## Rekomendacja nr 78/2014

z dnia 10 marca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu  
lecniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10  
do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniu: gruźlica  
prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzony niedobór  
odporności; przewlekła choroba ziarniniakowa, przy założeniu,  
że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody  
leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii  
z użyciem takich metod**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz wrodzony niedobór odporności.

Równocześnie **Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz pierwotne niedobory odporności.

Równocześnie przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości **Prezes Agencji** uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa.



W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imukin w gruźlicy prosówkowej o wielomiejscowej lokalizacji. Nie odnaleziono również żadnych publikacji a tym bardziej rekomendacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w jakiegokolwiek postaci gruźlicy. Również ekspert kliniczny wyraził negatywną opinię co stosowania produktu leczniczego Imukin we wnioskowanym wskazaniu.

Pierwotne niedobory odporności związane są z uwarunkowanym genetycznie defektem układu immunologicznego, opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych, najczęściej o charakterze mieszanym. W publikacji przygotowanej przez Cochrane Collaboration z roku 2007 analizowano kliniczne i laboratoryjne efekty różnych leków immunostymulacyjnych, w tym 1 syntetyczny interferon, stwierdzając ich istotny wpływ na zmniejszenie częstości infekcji. Jednak tylko we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa, w badaniach randomizowanych oraz publikacjach wykazano, że terapia interferonem  $\gamma$  wykazywała skuteczność w redukcji częstości występowania ciężkich infekcji u pacjentów. Udokumentowany wpływ preparatu leczniczego Imukin na zmniejszenie częstości wystąpienia infekcji, przy skromności dostępnych opcji terapeutycznych, czyni go istotnym czynnikiem uzupełnienia terapii w tym wskazaniu. Produkt leczniczy Imukin został zarejestrowany do stosowania właśnie w tym wskazaniu.

### **Przedmiot wniosku**

Produkt Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100 mcg) w 0,5ml, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### **Problem zdrowotny**

Gruźlica prosówkowa jest wynikiem rozsiewu prątków przez krew i daje obraz gruźlicy uogólnionej. Występuje rzadko, zarówno w przebiegu gruźlicy pierwotnej jak i popierwotnej. Przebieg kliniczny jest ciężki – z wysoką gorączką i dusznością. W RTG klatki piersiowej występują zmiany drobnoguzkowe, przypominające ziarna prosa wielkości 1-2 mm. W pierwszych dniach rozsiewu obraz RTG może być prawidłowy, a zmiany wykazuje jedynie w TKWR. Często stwierdza się powiększoną wątrobę i śledzionę oraz zmiany w obrazie szpiku kostnego, na dnie oka i w ośrodkowym układzie nerwowym.

W Polsce zapadalność na gruźlicę w 2011 roku wyniosła 22,2 / 100 000 mieszkańców, co oznacza 8478 zachorowań w ciągu roku. Gruźlica prosówkowa stanowiła 0,22 % zachorowań – 19 pacjentów.

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) - przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego;
- 2) wtórne (nabyte) - spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% - zaburzenia fagocytozy, 3% - niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

Przewlekła choroba ziarniniakowa należy do pierwotnych niedoborów odporności. Przyczyną choroby jest mutacja jednego z genów kodujący podjednostki kompleksu oksydazy NADPH, którego prawidłowa funkcja jest niezbędna w procesie wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów. CGD charakteryzuje się występowaniem nawracających zakażeń dotyczących płuc, skóry, węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego a wywołanych przez bakterie katalazo-dodatnie i grzyby.

Przewlekłą chorobę ziarniniakową klasyfikuje się do pierwotnych (wrodzonych) niedoborów odporności związanych z defektami komórek fagocytujących.

Przewlekła choroba ziarniniakowa występuje stosunkowo rzadko, częstość występowania choroby, w zależności od kraju/kontynentu, wynosi od 1:160 000 żywych urodzeń w Danii do 1:1 300 000 w Japonii, w Europie około 1 250 000. W rejestrze europejskim do 2001 roku wpisano 350 dzieci, w Polsce opisano tę chorobę u 30 dzieci (do 2002 roku)

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Interferon  $\gamma$  ma właściwości przeciwwirusowe oraz immunomodulujące podobne od interferonów alfa i beta, ale różni się od nich tym, że jako jedyny silnie pobudza właściwości fagocytarne makrofagów i granulocytów. Stymuluje również wydzielanie reaktywnych rodników tlenowych, wytwarzanie cytokin (IL-1, IL-6, TNF) oraz ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej. Pobudza cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał. Dzięki tym właściwościom nasila odpowiedź immunologiczną nie tylko przeciw wirusom, ale także przeciw bakteriom, grzybom i pierwotniakom. Interferon  $\gamma$  podaje się podskórnie. Maksymalne stężenie w surowicy uzyskiwane jest po ok. 7h, okres półtrwania wynosi 6h.

Wskazania zarejestrowane: Wskazany u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową w celu zmniejszenia częstości występowania poważnych infekcji. Wskazany u pacjentów z ciężką, złośliwą osteoporozą w celu zmniejszenia częstości występowania poważnych infekcji.

Oceniany produkt leczniczy jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) w we wskazaniach: ataksja Friedreicha oraz idiopatyczne włóknienie płuc (choroby sieroce).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Aktualnie w ramach programów lekowych finansowane ze środków publicznych są następujące technologie lekowe mogące stanowić komparator dla interferonu  $\gamma$ -1b: Ethambutoli hydrochloridum, Ofloxacinum, Pyrazinamidum, Rifampicinum, Rifampicinum + Isoniazidum.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących stosowania interferonu  $\gamma$ -1b w gruźlicy prosówkowej o wielomiejscowej lokalizacji. Nie odnaleziono również żadnych publikacji dotyczących stosowania interferonu  $\gamma$ -1b w jakiegokolwiek postaci gruźlicy.

Interferon  $\gamma$  ma znaczenie w diagnostyce gruźlicy. Leukocyty osoby chorej na gruźlicę (lub po przebytej chorobie) w obecności przeciwciał uzyskanych z *M. tuberculosis* wydzielają interferon  $\gamma$ , który jest podstawą diagnozy obecnej lub przebytej gruźlicy. Obecnie na terenie USA zarejestrowane

są dwa komercyjne testy IGRA (Interferon-Gamma Release Assays): QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) i T-SPOT®.TB test (T-Spot) służące do diagnostyki gruźlicy.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono pracę przeglądową Roy-Ghanta 2010 dotyczącą stosowania cytokin w terapii pierwotnych niedoborów odporności. Do niniejszej analizy włączono badania odnoszące się do stosowania interferonu gamma w analizowanych wskazaniach, a szerzej przedstawiono wyniki badań, w których populacja pacjentów była wyższa niż 20 osób.

Celem wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania ICGDCSG 1991 była ocena efektywności klinicznej interferonu- $\gamma$  w prewencji infekcji w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej. W badaniu udział wzięło 128 pacjentów (mediana wieku – 15 lat). Co najmniej jedną poważną infekcję zaobserwowano u 30/65 pacjentów z grupy placebo (46%) i 14/63 pacjentów z grupy przyjmującej interferon- $\gamma$  (22%). Wynik okazał się istotny statystycznie ( $p=0,0006$ ). W oparciu o krzywą Kaplana-Meyera, średnio  $77 \pm 0,06$  procent pacjentów w grupie interferonu było wolne od poważnej infekcji przez okres 12 miesięcy po randomizacji, w porównaniu do  $30 \pm 0,11$  procent pacjentów w grupie placebo ( $p = 0,0006$ , dwustronny test logarytmiczny rang). W przypadku porównania tych wartości do otrzymanych po 6 miesiącach ( $89 \pm 0,04$  % vs.  $72 \pm 0,06$  % odpowiednio), obserwowany korzystny efekt związany ze stosowaniem IFN- $\gamma$  utrzymywał się przez cały okres podawania interferonu.

Publikacja Weening 1995 stanowi opis otwartej fazy (kontynuacji) 12-miesięcznego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego. W publikacji oceniano skuteczność interferonu  $\gamma$  w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową. Celem publikacji była ocena czy terapia interferonem daje stabilne w czasie wyniki w okresie kolejnych 3 lat obserwacji oraz identyfikacja działań niepożądanych wynikających z długoterminowego stosowania terapii. Kontrolowana faza badania wykazała, że terapia interferonem  $\gamma$  wykazywała skuteczność w redukcji częstości występowania ciężkich infekcji u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową. W otwartej badaniu wzięło udział 28 pacjentów (24 mężczyzn i 4 kobiety), średnia wieku wyniosła 16 lat (zakres 3-37). Pacjenci leczeni byli w otwartej fazie badania średnio przez 880 dni (zakres 97 – 1357). Co najmniej jedną ciężką infekcję zaobserwowano u 12/28 pacjentów (42,9%). Średnia występowania ciężkich infekcji na rok wyniosła 0,4 (zakres 0-1,7). Średnia hospitalizacji w roku wyniosła 0,5 ( $n=28$ , zakres 0-6,1). Średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 15 (zakres 0-112,6). Mediana czasu wolnego od infekcji w badaniu wyniosła 993 dni. Nie zaobserwowano istotnej zmiany w częstości występowania infekcji w trakcie trwania badania.

Publikacja Bemiller 1995 stanowi opis niekontrolowanego badania otwartego IV fazy, do którego włączono pacjentów, którzy brali udział w podstawowej fazie badania. Kontrolowana faza badania wykazała, że terapia interferonem  $\gamma$  wykazywała skuteczność w redukcji ryzyka występowania ciężkich infekcji u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową o 67%. Celem otwartej fazy badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej terapii interferonem  $\gamma$ . Do badania włączono 30 pacjentów (25 mężczyzn i 5 kobiet), średnia wieku pacjentów wyniosła  $12,8 \pm 9,8$  lat. W badaniu zaobserwowano 3 ( $n=30$ ) przypadki pacjentów, u których wystąpiła, co najmniej jedna ciężka infekcja (łącznie 4 ciężkie infekcje). Współczynnik wystąpienia ciężkiej infekcji na pacjenta na rok wyniósł 0,13 a średnia długość pobytu w szpitalu wyniosła 23 dni.

Publikacja Marciano 2004 stanowi opis otwartego niekontrolowanego badania klinicznego. Do badania włączono 76 pacjentów z diagnozą przewlekłej choroby ziarniniakowej. Celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania interferonu  $\gamma$ . Średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy wyniosła 5,4 lat (zakres 0-27 lat), średnia wieku w momencie rozpoczęcia terapii interferonem wyniosła 14 lat  $\pm 9,2$  roku. Mężczyźni stanowili 80% pacjentów włączonych do badania. Całkowity czas obserwacji wszystkich pacjentów wyrażony, jako pacjentolata wyniósł 328,4 ( $n=76$ ). Odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano, co najmniej jedną ciężką infekcję wyniósł 68%. Współczynnik wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej infekcji wyniósł 0,30 infekcji /

pacjent / rok. Współczynnik wystąpienia ciężkiej infekcji grzybiczej wyniósł 0,12 infekcji / pacjent / rok a współczynnik wystąpienia ciężkiej infekcji bakteryjnej wyniósł 0,18 infekcji / pacjent / rok.

Publikacja Martire 2008 stanowi opis retrospektywnego badania klinicznego, do którego włączono 60 pacjentów (58 mężczyzn i 2 kobiety). Średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy wyniosła 4,4 roku (średnia 2,5 roku, zakres 0-38 lat) a średni okres obserwacji pacjentów w badaniu wyniósł 10,4 roku. W grupie interwencji stosowano kotrymoksazol + itrakonazol + interferon  $\gamma$  a w grupie kontrolnej stosowano różne schematy leczenia głównie w oparciu o kotrymoksazol i/lub itrakonazol. Infekcje płucne i skórne należały do najczęściej raportowanych infekcji do momentu diagnozy oraz w okresie trwania badania. Współczynnik śmiertelności wyniósł 13%. Długoterminowa profilaktyka z użyciem interferonu  $\gamma$  nie wykazała istotności statystycznej w całkowitej ilości infekcji na pacjenta na rok w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,07$ ). Współczynnik wystąpienia jakiegokolwiek infekcji wyniósł 0,64 / pacjent / rok a współczynnik wystąpienia ciężkiej infekcji wyniósł 0,26 / pacjent / rok.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych wymienionych w publikacji Podlewski 2010 należały: objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy, mięśni i stawów, osłabienie), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nudności, wymioty, rumień w miejscu wstrzyknięcia. Rzadziej obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego, tachyarytmie, niewydolność krążenia, zawał m. sercowego, objawy parkinsonowskie, drgawki, omamy, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, duszność, skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w publikacji Weening 1995 należały gorączka (25%), ból głowy (14%) oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego (14%). Siedmiu pacjentów zostało wyłączonych z badania w trakcie jego trwania, w tym jeden z powodu działań niepożądanych. Nie odnotowano żadnego zgonu pacjenta w trakcie trwania badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w publikacji Bemiller 1995 należały gorączka (23%), biegunka (13%), oraz objawy grypopodobne (13%). Nie zaobserwowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem interferonem  $\gamma$ .

W publikacji Marciano 2004 u 47 pacjentów (62%) nie raportowano jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych (73%) charakteryzowała się niskim lub umiarkowanym stopniem ciężkości. Obserwowane w badaniu zdarzenia niepożądane obejmowały: gorączkę, bóle głowy, bóle mięśniowe, rozdrażnienie, objawy grypopodobne. Nie zaobserwowano żadnych zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. 26 pacjentów zostało wyłączonych z badania, w tym 3 z powodu zdarzeń niepożądanych. Całkowita śmiertelność wyniosła 1,5% / pacjent / rok.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analiza ekonomiczna była niemożliwa do przeprowadzenia z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności interferonu  $\gamma$ -1b w przedmiotowych wskazaniach w porównaniu z refundowanym komparatorem.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Dotychczasowa refundacja interferonu  $\gamma$  w trzech wnioskowanych wskazaniach łącznie wyniosła 81 395,40 PLN netto (III kwartał 2013).

Agencja wykonała oszacowania własne. Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leku.

Oszacowanie populacji oparte jest o oszacowanie populacji szerszej niż wnioskowana, tj. o populację z gruźlicą prosówkową. Wnioskowane wskazanie tj. gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji stanowi populację węższą od wnioskowanej.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\gamma$ -1b z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 453 tys. PLN (404 tys. PLN – 476 tys. PLN) dla gruźlicy prosówkowej

W przypadku wrodzonych niedoborów odporności oszacowanie populacji oparto o dane epidemiologiczne wskazujące, iż częstość występowania choroby to 1:10 000, z czego 10% to niedobory odporności związane z defektem fagocytozy.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu finansowania interferonu  $\gamma$ -1b na budżet, wykonanego z perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 5,5 mln PLN (1,6 mln – 21,6 mln PLN) dla wrodzonych niedoborów odporności (w tym przewlekła choroba ziarniniakowa).

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

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji dotyczących leczenia gruźlicy, 2 z nich (MedScape 2013 i NICE 2011) odnosiły się bezpośrednio do leczenia pacjentów z gruźlicą prosówkową. Żadna z rekomendacji nie odniosła się do stosowania interferonu  $\gamma$ -1b w terapii gruźlicy prosówkowej.

Odnaleziono jedne rekomendacje dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności:

- Interferon- $\gamma$  obniża częstość występowania infekcji u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (siła dowodu A).
- Stosowanie interferonu- $\gamma$  w terapii zespołu hiper-IgE (HIES) jest kontrowersyjne (siła dowodu C).

Nie odnaleziono informacji dotyczących refundacji interferonu  $\gamma$ -1b w przedmiotowych wskazaniach.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 października 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-62/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzony niedobór odporności; przewlekła choroba ziarniniakowa, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon  $\gamma$ -1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, pierwotne niedobory odporności oraz przewlekła choroba ziarniniakowa.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon  $\gamma$ -1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, pierwotne niedobory odporności oraz przewlekła choroba ziarniniakowa.

2. Imukin (interferon  $\gamma$ -1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji; pierwotne niedobory odporności; przewlekła choroba ziarniniakowa. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-RK-431-6/2014.