



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

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji.*

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: pierwotne niedobory odporności.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa.*

**Uzasadnienie**

*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 wyraził negatywną opinię co stosowania produktu leczniczego Imukin w podanym 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. Część z tych publikacji ma charakter historyczny – (1991, 1995) a część jak publikacja Martire 2008 nie wykazała istotności statystycznej długoterminowej profilaktyki z użyciem interferonu- $\gamma$  w zmniejszeniu całkowitej ilości infekcji na pacjenta na rok w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak udokumentowany wpływ preparatu leczniczego*



*Imukin na zmniejszenie częstości wystąpienia infekcji, przy skromności dostępnych opcji terapeutycznych, czyni go istotnym czynnikiem uzupełnienia terapii w tym wskazaniu. Również produkt leczniczy Imukin posiada rejestrację właśnie w tym wskazaniu.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon  $\gamma$ -1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzonych niedoborach odporności oraz przewlekłej chorobie ziarniniakowej. Oceniany produkt leczniczy jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) w we wskazaniach: ataksja Friedreicha oraz idiopatyczne włóknienie płuc (choroby sieroce).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

### **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.

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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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 bezpieczeństwo stosowania**

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 wynosiła 5,4 lat (zakres 0-27 lat), średnia wieku w momencie rozpoczęcia terapii interferonem wynosiła 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.

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych 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

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

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 oraz ok. 5,5 mln PLN (1,6 mln – 21,6 mln PLN) dla wrodzonych niedoborów odporności (w tym przewlekła choroba ziarniniakowa).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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. Przedstawiono rekomendacje odnoszące się do przewlekłej choroby ziarniniakowej oraz stosowania interferonu- $\gamma$  w pierwotnych niedoborach odporności.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-RK-431-6/2014, Imukin (interferon  $\gamma$ -1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji; pierwotne niedobory odporności; przewlekła choroba ziarniniakowa, marzec 2014.

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

1. Nie dotyczy