



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Imukin (interferon  $\gamma$ -1b)**  
**we wskazaniach:**

- **pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla interferonu gamma;**
- **określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 i interferonu gamma: obecny receptor interferonu gamma na monocytach (ICD-10: D84.8);**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.34.2018

Data ukończenia: 31 października 2018

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAAAI</b>	The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette-Guérin (szczepionka przeciw gruźlicy)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CBC</b>	morfologia krwi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	Clinical Immunology Society
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Health Technology Assessment
<b>EAACI</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>EFIS</b>	European Federation of Immunological Societies
<b>ESID</b>	European Society for Immunodeficiencies
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HSCT</b>	przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
<b>IDF</b>	Immune Deficiency Foundation
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gamma
<b>IL-12</b>	Interleukina 12
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAP</b>	limfadenopatia
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MRI</b>	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (Magnetic Resonance Imaging)
<b>MSMD</b>	wrażliwość typu Mendla na zakażenie prątkami
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OB, ESR</b>	wskaźnik opadania erytrocytów
<b>OD</b>	dawkowanie raz dziennie (ang. once daily)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PTIDK</b>	Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
<b>PAS</b>	kwas p-aminosalicylowy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PNO</b>	pierwotne niedobory odporności
<b>REK</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	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
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
<b>WBC</b>	poziom leukocytów
<b>WES</b>	sekwencjonowanie całego eksonu (ang. whole exome sequencing)
<b>WGS</b>	sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej .....</b>	<b>11</b>
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	11
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>14</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	14
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	14
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 20</b>	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	20
8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	20
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>23</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>25</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	26
11.2. Diagram PRISMA.....	29
11.3. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu .....	30

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-09-21
i znak pisma zlecającego	PDL.46434.4242.2018.3.SK

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy: Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml we wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla interferonu gamma (IFN-γ);
  - określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 (IL-12) i IFN-γ: obecny receptor IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8);
- 

### Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

### Analizowana technologia medyczna:

- Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml
- 

### Do finansowania we wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN-γ;
  - określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN-γ: obecny receptor IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8);
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak PDL.46434.4242.2018.3.SK (data wpływu do AOTMiT 21.09.2018 r.) oraz pismem z dnia 4.10.2018 r., znak PDL.46434.4242.2018.5.SK (data wpływu 4.10.2018 r., aktualizacja wskazania), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml

we wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN-γ;
- określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN-γ: obecny receptor IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8).

Wskazany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych produktów leczniczych, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 26.10.2018 r. (znak PDL.46434.4242.2018.7.SK). Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 23.10.2018 r. (znak PDL.46434.4242.2018.6.SK), zwróciło się z prośbą o przyspieszenie procedowania przedmiotowej sprawy, prośbę uwzględniono.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Zaburzenia regulacji i wytwarzania interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) oraz stężenia interleukiny 12 (IL-12) są przyczyną występowania m.in. zespołu chorobowego: wrażliwość typu Mendla na zakażenie prątkami (ang: *Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*, MSMD).

#### Klasyfikacja

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.

Oceniane wskazania należą do grupy niedoborów pierwotnych.

#### Epidemiologia

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.

Szczegółowa epidemiologia przedmiotowych wskazań: niedoboru receptora dla IFN- $\gamma$  oraz obniżenie stężenia IL-12 i IFN- $\gamma$  z obecnością receptora dla IFN- $\gamma$  na monocytach (ICD-10: D84.8) jest nieznana.

#### Etiologia i patogenezą

Opisano setki różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane. Przedmiotowe wskazania są wywoływane przez kilkadziesiąt zidentyfikowanych mutacji i zaburzeń genetycznych obejmujących geny odpowiedzialne za syntezę, poziom oraz regulację IFN- $\gamma$  i IL-12.

#### Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń (m.in. MSMD) lub rzadziej chorób autoimmunizacyjnych. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- ciężki i długotrwały przebieg;
- oporność na antybiotykoterapię;
- czynnikami etiologicznymi bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie.

MSMD zwykle jest wywoływane przez: *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), *Salmonella enteritidis*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium smegmatis* i *Mycobacterium peregrinum*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

#### Diagnostyka

Diagnostykę przedmiotowych wskazań wykonuje się m.in. za pomocą oznaczeń metodą ELISA. Poziomy IFN- $\gamma$  oraz podjednostek IL-12 można oznaczyć po aktywacji pełnej krwi przez BCG, BCG+IL-12 i BCG+IFN- $\gamma$ . Zastosowanie znajduje również cytometria przepływowa. Duże stężenia IFN- $\gamma$  w osoczu sugerują całkowity niedobór receptora IFN- $\gamma$ .

W przypadku wystąpienia zakażeń u pacjentów z ocenianymi wskazaniami, diagnostykę powinna być dostosowana do miejsca wystąpienia zakażenia i może obejmować biopsje, analizę płwocin, badania obrazowe oraz badania laboratoryjne markerów zakaźnych. W diagnostyce MSMD pomocne mogą być również najnowsze metody analizy genetycznej: sekwencjonowanie całego exonu (WES, ang. *whole exome sequencing*) oraz sekwencjonowanie całego genomu (WGS, ang. *whole genome sequencing*).

## Leczenie i rokowanie

U pacjentów bez rozwiniętego zakażenia stosowane jest substytucyjne leczenie IFN- $\gamma$ , w celu wzmocnienia układu odpornościowego.

W przypadku wystąpienia, w wyniku osłabionej odporności pacjentów, poważnych zakażeń (m.in. MSMD), stosuje się indywidualnie dobraną antybiotykoterapię wieloma lekami jednocześnie. Leczenie może trwać wiele miesięcy. Często jedynym skutecznym rozwiązaniem jest przeprowadzenie przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Wrodzone obniżenie odporności powoduje, iż u pacjentów z ocenianym wskazaniem niezalecane jest stosowanie szczepionki przeciwko gruźlicy *Bacillus Calmette-Guérin* (szczepionka BCG) gdyż powoduje ona u tych chorych rozwój zakażenia.

Rokowanie jest złe, przy czym większość chorych umiera przed ukończeniem 10. roku życia.

[OrphaNet 2013, Picard 2002, IDF 2015, Bustamente 2014, Raporty AOTMiT: AOTM-RK-431-6/2014 oraz OT.4331.8.2017]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii od żadnego eksperta.

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 rozpatrywano wnioski na sprowadzenie z zagranicy produktu Imukin dla 7 pacjentów. Wnioski dotyczyły po 2 pacjentów w latach 2016-2018 ze wskazaniem: pierwotny niedobór odporności, niedobór receptora dla IFN- $\gamma$ . Na podstawie analizy wieku pacjentów (2016 – 7 i 18 lat, 2017- 8 i 19 lat, 2018 – 9 i 20 lat) można założyć iż w okresie 2016-2018 co roku leczono tych samych chorych. Dodatkowo w 2018 roku jest również procedowany wniosek 1 pacjenta ze wskazaniem: niedobór odporności, niedobór IL-12 i interferonu gamma – sprawa w toku.

Ponadto w latach 2016-2018 Minister Zdrowia wydał zgody na refundację u 4 pacjentów produktów: Ampho Mornal (1 pacjent) oraz Fungizone (3 pacjentów). Należy jednocześnie podkreślić, że produkty Ampho Mornal i Fungizone były stosowane u powyższych pacjentów we wskazaniach: „pierwotny niedobór odporności, choroba ziarniniakowa” oraz „pierwotne zaburzenia odporności, całkowity zespół Di George'a” które różnią się od wskazań ocenianych.



## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Imukin - Australia, ChPL Imukin – Wielka Brytania, ChPL Imukin - Niemcy]

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka</b>	Imukin, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml
<b>Substancja czynna</b>	interferon gamma-1b
<b>Droga podania</b>	zastrzyki podskórne
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.9.2007 r. (Wielka Brytania), 20.12.2007 (Niemcy), 8.4.1994 r. (Australia), Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: PL 00015/0154 (Wielka Brytania), 262890.00.00 (Niemcy)
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L 03A B03 Grupa farmakoterapeutyczna: glikoproteiny
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtarzające się, ciężkie zakażenia w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej, (Wielka Brytania, Niemcy, Australia)</li> <li>• ograniczenie zakażeń w przebiegu ciężkiej złośliwej osteoporozy (Wielka Brytania, Niemcy)</li> </ul>
<b>Mechanizm działania</b>	Interferon $\gamma$ ma właściwości przeciwwirusowe oraz immunomodulujące podobne do 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. Maksymalne stężenie w surowicy uzyskiwane jest po ok. 7h, okres półtrwania wynosi 6h.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na interferony $\gamma$ . Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli podaje się chorym z zaburzeniami krwiotworzenia (interferon $\gamma$ ma właściwości antyproliferacyjne, hamuje krwiotworzenie i może powodować neutropenię i trombocytopenię) z chorobami serca oraz ośrodkowego układu nerwowego.
<b>Dodatkowe monitorowanie</b>	U pacjentów rozpoczynających terapię oraz leczonych preparatem Imukin należy przeprowadzać następujące badania diagnostyczne: badania hematologiczne, w tym całkowita morfologia, oznaczenie płytek krwi, profil biochemiczny krwi z oceną funkcji nerek i wątroby, badanie moczu.

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W 2013 r. Agencja, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceniała przedmiotowy produkt w 3 wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzone niedobory odporności oraz przewlekła choroba ziarniniakowa. Jedno z powyższych wskazań (wrodzone niedobory odporności) obejmuje wskazania aktualnie procedowanego zlecenia MZ. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za zasadną refundację preparatu Imukin we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa natomiast za niezasadną refundację preparatu Imukin we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz wrodzone niedobory odporności (SRP nr: 87/2014 oraz REK nr: 78/2014, obie z dnia 10 marca 2014 r.)

Analitycy Agencji przygotowali raport skrócony w sprawie zasadności stosowania i/lub finansowania terapii danym produktem leczniczym (AOTM-RK-431-6/2014), na podstawie którego wydano powyższe stanowisko i rekomendację.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

Analicyści Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii od żadnego eksperta

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach, w dniu 24.10.2018 r. wykonano wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w ocenianych wskazaniach.

Przeszukano następujące źródła danych:

internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami niedoborów odporności:

- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDK),
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI),
- European Federation of Immunological Societies (EFIS),
- European Society for Immunodeficiencies (ESID),
- Clinical Immunology Society (CIS),
- The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI).

Przeszukano również zasoby Prescrire International. Wytycznych klinicznych poszukiwano dodatkowo przeprowadzając przegląd dowodów naukowych, opisany w rozdz. 7 niniejszego opracowania.

Odnaleziono łącznie 4 dokumenty wydane przez 3 organizacje: IDF 2015, UpToDate 2016 i 2017 oraz CSI 2018. W żadnej z nich nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin

U pacjentów z ocenianymi wskazaniami zalecane jest leczenie substytucyjne za pomocą IFN- $\gamma$ . Ponadto podawanie IFN- $\gamma$  nie jest zalecane w przypadku pacjentów homozygotycznych z recesywnymi mutacjami genów dla receptorów IFN- $\gamma$ , które skutkują całkowitym brakiem receptorów dla IFN- $\gamma$ .

U pacjentów z zakażeniem bakteryjnym i ocenianymi wskazaniami podstawą terapii jest wielolekowa, długotrwała i indywidualnie dopasowana antybiotykoterapia. U części chorych jedynym skutecznym rozwiązaniem jest przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego (HSCT, ang. Hematopoietic stem cell transplantation).

W tabeli poniżej opisano przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej zależnej od IFN- $\gamma$  oraz IL-12.

Tabela 2. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IDF 2015 (USA)	Wytyczne dotyczą leczenia pierwotnych niedoborów odporności. Wyróżniono wśród nich MSMD, które może się rozwinąć u pacjentów z zaburzeniami, wadami oraz brakiem odpowiedzi immunologicznej regulowanej przez IFN- $\gamma$ i IL-12. W ramach leczenia substytucyjnego podaje się rekombinowany IFN- $\gamma$ oraz IL-12. W przypadku rozwinięcia się MSMD konieczne jest zastosowanie wielolekowej antybiotykoterapii. Leczenie często trwa wiele miesięcy. U części chorych jedynym skutecznym rozwiązaniem jest przeprowadzenie HSCT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>UpToDate 2016, UpToDate 2017 (międzynarodowe)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki oraz leczenia MSMD.            U pacjentów z MSMD jedyną akceptowaną metodą leczenia jest podawanie agresywnej antybiotykoterapii przeciwprątkowej.            Terapia zastępcza cytokinami (np. IFN-<math>\gamma</math> – komentarz analityka Agencji) nie jest zalecana u pacjentów z homozygotyczną recesywną mutacją w genach kodujących IFN-<math>\gamma</math>R1 i IFN-<math>\gamma</math>R2 (całkowity niedobór receptora dla IFN-<math>\gamma</math> – komentarz analityka Agencji), z powodu niemożności odpowiedzenia organizmu na IFN-<math>\gamma</math>. Grupa ekspertów NIH u takich pacjentów zaleca zastosowanie IFN-<math>\alpha</math> i przeciwprątkowej chemioterapii.            U pacjentów stosuje się HSCT. Skuteczność przeszczepu może być uzależniona od prawidłowego dobrania dawcy, odpowiedniego przygotowania materiału oraz wcześniejszego opanowania MSMD u pacjenta.            U pacjentów z częściowym, autosomalnym dominującym, niedoborem receptorów dla IFN-<math>\gamma</math> występuje znacznie lepsza odpowiedź na leczenie substytucyjne IFN-<math>\gamma</math> oraz leki przeciwprątkowe. Dawkowanie IFN-<math>\gamma</math> powinno wynosić dwukrotność lub trzykrotność dawki zalecanej dla pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową.            U pacjentów z niedoborem IL-12 stosuje się w pierwszej kolejności antybiotykoterapię, natomiast jeżeli jest ona nieskuteczna można rozpocząć leczenie skojarzone antybiotyki + IFN-<math>\gamma</math> (w dawce zarejestrowanej w leczeniu przewlekłej choroby ziarniniakowej).</p>
<p><b>CIS 2018 (międzynarodowe, strona www)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczyły leczenia pierwotnych niedoborów odporności.            IFN-<math>\gamma</math> jest konieczny do zwalczania zakażeń patogenami wewnątrzkomórkowymi i jego zastosowanie pozwoliło na skuteczne leczenie pacjentów z niedoborem receptora IL-12R<math>\beta</math>1 (niedobór IFN-<math>\gamma</math> – komentarz analityka Agencji), zakażonych prątkami niegruźliczymi lub salmonellą. IFN-<math>\gamma</math> był również stosowany w leczeniu pacjenta z zakażeniem Mycobacterium avium i częściowym brakiem receptora IFN-<math>\gamma</math>R1 (niedobór receptora dla IFN-<math>\gamma</math> – komentarz analityka Agencji).</p>

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imukin w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia,
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26 i 29 października 2018 r. W jego wyniku nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami przekazanymi od Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2018 wydano 5 zgód na refundację produktów: Ampho Mornpal w łącznej ilości 2 opakowań dla 1 pacjenta - o wartości ~100 zł netto oraz Fungizone w łącznej ilości 17 opakowań dla 3 pacjentów - o wartości ~420 zł netto. Należy jednocześnie podkreślić, że produkty Ampho Mornpal i Fungizone były stosowane u powyższych pacjentów we wskazaniach: „pierwotny niedobór odporności choroba ziarniniakowa” oraz „pierwotne zaburzenia odporności całkowity zespół Di George'a”, które się różnią od wskazań ocenianych.

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w ramach poniżej wskazanych programów lekowych refundowane są immunoglobuliny:

- immunoglobulina ludzka (Flebogamma DIF, Hizentra, Privigen), immunoglobulina ludzka normalna (Cuvitru, Gammanorm, HyQvia, Kiovig, Panzyga, Subcuvia), immunoglobulina ludzka normalna do użytku dożylnego

(Gammagard S/D, Ig Vena, Octagam) w programie „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10: D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.8, D80.9; D81 w całości, D82, w tym D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)” (załącznik B.17.);

- immunoglobulina ludzka (Flebogamma DIF, Hizentra, Privigen), immunoglobulina ludzka normalna (Cuvitru, Gammanorm, Kiovig, Panzyga), immunoglobulina ludzka normalna do użytku dożylnego (Ig Vena, Sandoglobulin P) w programie: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)” (załącznik B.62.);
- immunoglobulina ludzka normalna (HyQvia) w programie: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9) z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (załącznik B.78.).

Ponadto we wskazaniach pozarejestacyjnych refundowane są leki, takie jak:

- amoksycylina (Amotaks, Amotaks Dis, Hiconcil, Ospamox), amoksycylina+kwas klawulanowy (Amoksiklav, Amoksiklav Quicktab, Amylan, Augmentin, Augmentin ES, Augmentin SR, Hiconcil combi, Ramoclav, Taromentin) w zakażeniach u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka,
- sulfametoksazol+trimetoprymem (Bactrim, Biseptol) w zakażeniach *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka,
- penicylina fenoksymetylowa (Ospen) w zakażeniach u pacjentów z zaburzeniami odporności – profilaktyka,
- mykofenolan mofetylu (CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofeteli Apotex, Mycophenolate mofeteli Sandoz, Mycophenolate mofetil Stada, Myfenax) w chorobach autoimmunizacyjnych u pacjentów z niedoborami odporności,
- worykonazol (Voriconazol Polpharma, Voriconazole Accord, Voriconazole Actavis, Voriconazole Genoptim, Voriconazole Mylan, Voriconazole Sandoz, Voriconazole Teva, Voriconazole Zentiva) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

W ramach chemioterapii finansowany jest ze środków publicznych także etopozyd w rozpoznaniu ICD-10: D81.9 – złożone niedobory odporności, nieokreślone.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imukin w wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN- $\gamma$ ;
- określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN- $\gamma$ : obecny receptor IFN- $\gamma$  na monocytach (ICD-10: D84.8)

przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.10.2018 z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 11.1. do niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. W ten sposób w ramach wyszukiwania w bazie PubMed uzyskano 44 wyniki, w bazie Embase – 53 wyniki, natomiast w bazie Cochrane Library – 79 wyników. Po usunięciu powtarzających się publikacji otrzymano 170 wyników, które poddano selekcji.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. Selekcji abstraktów wykonywano dwuetapowo: na podstawie abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań prowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (100% zgodności). Dodatkowo do opracowania włączano spełniające kryteria włączenia publikacje odnalezione w ramach przeszukania referencji odnalezionych badań.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN-<math>\gamma</math>;</li> <li>• określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN-<math>\gamma</math>: obecny receptor IFN-<math>\gamma</math> na monocytach (ICD-10: D84.8);</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	Imukin/ IFN- $\gamma$	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie określono.
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Typ badań</b>	badania kliniczne pierwotne i wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Inne</b>	Publ kacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście lub w postaci abstraktu konferencyjnego	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 9 publikacji (3 odnalezione w ramach przeglądu abstraktów oraz 6 zidentyfikowanych na podstawie przeglądu referencji odnalezionych wcześniej publikacji), spośród których w analizie głównej uwzględniono 7. Są to opisy przypadków: 6 publikacji pełnotekstowych (Alangari 2010, Altare 1998, Gokturk 2017, Remiszewski 2004, Rosenzweig 2006, Ulrichs 2005) oraz 1 abstrakt konferencyjny (Venegas-Montoya 2017). Opisano w nich łącznie historię leczenia 9 pacjentów. Ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie odnalezionych ulotek i broszur dla Imukinu. Nie odnaleziono żadnych dowodów o wyższej wiarygodności.

### 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### Gokturk 2017 (publikacja pełnotekstowa)

Pacjentka urodzona w 2005 roku, pochodząca z rodziny spokrewnionej (Turcja). Otrzymała szczepienie BCG bez powikłań. Operowana w związku z rozszczepem wargi i podniebienia w 4,5 miesiącu życia i 18 miesiącu życia. W 18 m.ż. rozpoznano u niej nawracającą kandydozę jamy ustnej i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatię, LAPs). Nie wykazano obecności zakażenia bakteriami (w tym prątkami). W wieku 5,5 lat



wykazano trwałą limfadenopatię, utrzymującą się gorączkę oraz nawracającą kandydozę jamy ustnej. Historia choroby pacjentki wskazywała również na zapalenie ziarniniakowe (wykazane w badaniu histopatologicznym). W badaniach wykazano obecność kultur *E. coli*. Pacjentka otrzymywała leczenie przeciwegzyciczne (amikacynę przez dwa miesiące, ryfampicynę i izoniazyd przez 9 miesięcy). W badaniu fizykalnym rozwój pacjentki oceniono na dobry, zidentyfikowano kandydozę jamy ustnej i pochwy, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych oraz zdrowo zagojoną bliznę pooperacyjną (rozszczepe wargi i podniebienia). W badaniach kontrolnych zidentyfikowano powiększone węzły chłonne śródpiersiowe, okołoaortalne, kręzkowe i szyjne oraz wysypkę na kończynach dolnych. W badaniach krwi i tkanek zidentyfikowano obecność *Salmonella* gr. A. Diagnostyka laboratoryjna wykazała utrzymywanie się wysokich poziomów: wskaźnika opadania erytrocytów (OB), leukocytów (WBC), białka C-reaktywnego (C-RP) oraz IgE i IgG. Pozostałe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczyły poziomu IgM, IgA, eozynofiliów, liczby neutrofilów, poziomu hemoglobiny, retikulocytów oraz wysokich wartości wyników w zakresie komórek CD3+TCR $\gamma/\delta$ , CD19+B, CD3+CD4-CD8-T i CD3+TCR $\alpha/\beta$ +. Miano czynnika reumatoidalnego wyniosło 706 IU/mL (0-20). W toku pogłębionej diagnostyki wykazano niedobór IL-12R $\beta$ 1 spowodowany mutacją białeleliczną powodującą m.in. upośledzenie wytwarzania IFN- $\gamma$ .

W efekcie badań kontrolnych pacjentkę hospitalizowano w związku z zapaleniem pachwinowych węzłów chłonnych (z powodu zakażenia *Salmonellą*). W terapii zastosowano IFN- $\gamma$  (Imukin) w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  drogą podskórną trzy razy na tydzień. Pacjentka pozostała bezobjawowa w ciągu 13 miesięcy obserwacji po zastosowaniu leczenia IFN- $\gamma$ . Profilaktycznie podawano flukonazol.

### **Alangari 2010 (publikacja pełnotekstowa)**

Pacjentka w wieku 6 miesięcy z lewostronnym zapaleniem węzłów chłonnych, z którego wyhodowano szczepionkowy *Mycobacterium bovis* (BCG), rutynowo otrzymała szczepionkę BCG w 1. dniu swojego życia w Arabii Saudyjskiej. W biopsji węzłów chłonnych nie stwierdzono tworzenia ziarniniaków. Jej rodzice pochodzili z tego samego plemienia (nie byli spokrewnieni; jej 5-letni brat jako niemowlak miał lewostronne zapalenie pachowe wywołane BCG, które ustąpiło po 6-miesięcznym leczeniu izoniazydem, pacjentka miała także zdrową siostrę). W biopsji węzłów chłonnych pacjentki nie stwierdzono tworzenia ziarniniaków. Pacjentka nie odpowiadała na leczenie izoniazydem i ryfampicyną (była oporna na obie substancje), więc rozpoczęto jej podawanie etambutolu (300 mg doustnie (OD)), cykloseryny (250 mg OD) i moksyflokscyny (200 mg OD), na które była wrażliwa. Badania immunologiczne i genetyczne potwierdziły, że miała (podobnie jak brat) mutację homozygotyczną 133delC w genie IL12RB1, prowadzącą do całkowitego braku IL12R $\beta$ 1. Rozpoczęła leczenie IFN- $\gamma$  w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  3 razy w tygodniu, podskórnie (Imukin, Boehringer Ingelheim) razem z wcześniej stosowanymi lekami przeciwpłatkowymi. 3 miesiące później jej stan się trochę pogorszył, więc dodano etionamid (250 mg OD), a dawkę IFN- $\gamma$  zwiększono do 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  3 razy na tydzień. 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia jej stan kliniczny nadal się pogarszał i pojawił się ropień w lewej ścianie klatki piersiowej. Do leczenia dodano amikacynę przez 6 tygodni. 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia jej stan kliniczny nie poprawił się. Dawkę IFN- $\gamma$  zwiększono do 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Miesiąc później z jej powiększonych węzłów chłonnych i ropnia w ścianie klatki piersiowej zaczęła wypływać ropa, która była dodatnia dla kwasoodpornych prątków (barwionych metodą Ziehla-Neelsena) – *Mycobacterium bovis*. Pacjentka czuła się lepiej, a jej ropień i węzły uległy wyleczeniu. Miesiąc później wystąpił u niej wysięk w prawej części jamy opłucnej, ale pozostała klinicznie stabilna. Posiewy z wysięku były negatywne. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia badania zakończono podawanie IFN- $\gamma$  i kontynuowano terapię przeciwegzyciczną. Stan pacjentki zaczął się stopniowo pogarszać. Trzy miesiące później rozwinęło się ciężkie zapalenie płuc i pacjentka zmarła. Zakres procentowego wzrostu proliferacji komórek T w odpowiedzi na PHA (metoda inkorporacji tymidyny przeciwko fitohemaglutynie; rozcieńczenie 1:10) wzrosło z 17% na początku badania do 26% po 6 miesiącach badania, osiągając 32% po 12 miesiącach ( $p=0,02$ ) – po wzroście dawki IFN- $\gamma$  do 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Nie zanotowano jednak zmian po symulacji IL-2, procentowy wzrost proliferacji komórek T wyniósł: 20%, 18% i 17% odpowiednio na początku leczenia, po 6 i 12 miesiącach. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w aktywności prątków w surowicy w 6 i 12 miesiącu.

Jedynymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii IFN- $\gamma$  w różnych dawkach przez cały okres leczenia były: gorączka (do 39°C) i letarg do 8 h po podaniu zastrzyku. Jej wyniki laboratoryjne (CBC, enzymy wątrobowe, podzestaw limfocytów, poziom immunoglobulin) nie uległy istotnej statystycznie zmianie, a ESR zawierało się między 80-107 mm/hr przez całe badanie.

### **Rosenzweig 2006 (publikacja pełnotekstowa)<sup>1</sup>**

Pacjent urodzony w rodzinie, w której nie wykluczono pokrewieństwa rodziców (Argentyna). W 6. miesiącu od podania szczepienia BCG rozwinęło się powikłanie obejmujące prawe ramię (ang. BCGitis). W ciągu pierwszych 2 lat życia u pacjenta zdiagnozowano nawracającą infekcję płuc częściowo odpowiadającą na antybiotyki. Wyizolowano *M. bovis* oporne na pirazyamid. Usunięto pachowe węzły chłonne. W ciągu

<sup>1</sup> W publikacji nie wskazano ocenianego produktu leczniczego Imukin, a jedynie interferon gamma jako stosowany w terapii.

kolejnych 13 lat życia pacjent otrzymywał przeciwprątkowe leki pierwszego rzutu (izoniazyd, ryfampicynę, streptomycynę, kanamycynę, etambutol, etionamid, protionamid, kwas p-aminosalicylowy (PAS), klofazyminę, ofloksacynę, ryfabutyne). Wszystkie antybiotyki prócz streptomycyny i kanamycyny podawano doustnie; schemat dawkowania składał się z trzech do pięciu leków jednocześnie; żaden z leków nie był podawany dłużej niż 6 miesięcy. Nie uzyskano poprawy klinicznej. Niedobór receptora IL-12 $\beta$ 1 potwierdzono w wieku 14 lat. W wieku 15 lat pacjent leczony ofloksacyną, klofazyminą, ryfabutyne, etionamidem oraz rekombinowanym IFN- $\gamma$  (40  $\mu$ g/m<sup>2</sup> trzy razy na tydzień) wykazał silne pogorszenie stanu (ciężką niewydolność oddechowa i zmianę na klatce piersiowej). Na podstawie pobranych tkanek i śliny pacjenta wyizolowano *M. bovis* oporną na izoniazyd, ryfampicynę, pirazynamid, etambutol, ryfabutyne i etionamid. Zdiagnozowano enteropatię z utratą białka i biegunkę tłuszczową. Terapię zmieniono na streptomycynę podawaną domięśniowo oraz klofazyminę, cyprofloksacynę, clarytromycynę, amoksycylinę-kwas klawulanowy i linezolid podawane doustnie. Dawkowanie IFN- $\gamma$  zwiększono do 100  $\mu$ g/m<sup>2</sup> trzy razy na tydzień. Dwa miesiące od rozpoczęcia ww. schematu leczenia w płwocinie nie wyizolowano kultur bakterii (po raz pierwszy od 13 lat). Po 8 miesiącach leczenia u pacjenta wystąpiła neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego. Z terapii wyłączono streptomycynę i linezolid (w związku z podejrzeniem powodowania powyższych komplikacji) i włączono kapreomycynę domięśniowo. Leczenie zakończono po roku. Sześć miesięcy później u pacjenta nie zidentyfikowano kultur bakterii (pacjent otrzymywał profilaktycznie przez 16 miesięcy azytromycynę). W kwestii neuropatii obwodowej i nerwu wzrokowego wykazano znaczną, ale niepełną poprawę. Pacjent prowadzi normalne życie.

### Ulrichs 2005 (publikacja pełnotekstowa)

Dziewczynka ze Słowacji otrzymała szczepionkę BCG w 7. dniu swojego życia. Pięć miesięcy później przyjęto ją do szpitala z powodu miejscowego pachowego zapalenia węzłów chłonnych w miejscu inokulacji. Po operacyjnym usunięciu węzłów chłonnych, zdiagnozowano u niej (histopatologicznie) zakażenie prątkami, które leczono izoniazydem tylko przez 3 miesiące z powodu ograniczonych zasobów. W wieku 9 miesięcy otrzymała ona szczepienie DPT, któremu towarzyszyło zaostrzone zapalenie węzłów chłonnych. Wykonane w szpitalu badania potwierdziły obecność *M. bovis*. Zapalne, niezagojone węzły chłonne wykryto w okolicach pachowej i szyjnej. Chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych z okolic pachowej, pachwinowej i podżuchwowej, ujawniły pałeczki kwasooporne i nacieki ziarniniakowe. Dziecko dostało ryfampinę, izoniazyd, etambutol i streptomycynę. W wieku 20 miesięcy jej stan kliniczny był stabilny, chociaż infekcja prątkami pozostała. W wieku 28 miesięcy dodatkowo przeprowadzono zabieg usunięcia węzłów chłonnych z okolicy podżuchwowej i pachwinowej, po którym pacjentka cierpiała na przedłużone gojenie się ran (wykazano oporność na pirazynamid, izoniazyd, cykloserynę i sulfanylamid). Po testach immunologicznych i genetycznych (rozpoznano niedobór IL-12 $\beta$ 1R) pacjentka otrzymała podtrzymującą immunoterapię IFN- $\gamma$  (Imukin 25  $\mu$ g/m<sup>2</sup> 2 razy w tygodniu przez 18 miesięcy) w wieku 33 miesięcy, a oprócz tego klarytromycynę, ryfampinę, etambutol i protionamid. Stan kliniczny pacjentki poprawiał się w czasie: kliniczną remisję osiągnięto w wieku 42 miesięcy. Badania obrazowe wykazały regresję dotkniętych węzłów chłonnych w śródpierściu i jamie brzusznej. Nie wykazano nacieku, a wyniki badań neurologicznych i audiometrycznych były normalne w wieku 48 miesięcy. Przerwano terapię IFN- $\gamma$ , a 2 miesiące później – streptomycyną. Na ostatniej wizycie w wieku 52 miesięcy stan kliniczny pacjentki był stabilny, szyjne węzły chłonne były mniejsze niż 10 mm, a pozostałe nie były wykrywalne. Nie wykazano żadnej limfadenopatii. Parametry humoralnej i komórkowej odporności były w normie. W zależności od jej stanu klinicznego, radiologicznego i immunologicznego wycofano pozostałe leki przeciwprątkowe.

Inną 5-miesięczną dziewczynkę ze Słowacji przyjęto do szpitala z powodu niegojącego się guza pod lewą ręką. Otrzymała ona rutynową szczepionkę BCG w 7. dniu swojego życia. 2,5 miesiąca po narodzinach zaobserwowano ropną wydzielinę w miejscu zastrzyku. Histologia operacyjnie usuniętej zmiany wykazała pałeczki kwasooporne i zapalenie ziarniniakowe, następnie zdiagnozowano zapalenie węzłów chłonnych BCG – *M. bovis*. Pacjentka była leczona izoniazydem i streptomycyną, z powodu ograniczonych zasobów. Cztery miesiące po rozpoczęciu leczenia zauważono uogólnienie, obejmujące węzły chłonne podniebienne, szyjne, podżuchwowe i pachwinowe. Do schematu leczenia dodano ryfampinę i cyprofloksacynę. Do 18 miesiąca życia stan kliniczny pacjentki był stabilny, pomimo obecności mykobakteriozy. W wieku 19. miesięcy badania obrazowe wykazały powiększone węzły chłonne w klatce piersiowej i brzuchu. Wykazano oporność na izoniazyd i ryfampinę, dlatego dodano etionamid. Na podstawie badań immunologicznych i genetycznych (rozpoznano niedobór IL-12R $\beta$ 1) rozpoczęto leczenie INF- $\gamma$  (Imukin 25  $\mu$ g/m<sup>2</sup> 2 razy w tygodniu przez 18 miesięcy). Pacjentka zareagowała wysoką gorączką, uogólnionym zapaleniem węzłów chłonnych z wydzieliną, wzrostem CRP, zmniejszeniem przyrostu wzrostu i masy ciała. 2 miesiące po rozpoczęciu dodatkowego leczenia INF- $\gamma$  zaobserwowano regresję w węzłach chłonnych klatki piersiowej i szyi. Od tego czasu stan węzłów chłonnych nie poprawił się, pozostałe węzły chłonne usunięto, co spowodowało zniknięcie zaotrzewnowych ropni. Dawkę INF- $\gamma$  zwiększono do 150  $\mu$ g/m<sup>2</sup> 2 razy w tygodniu. W ciągu 2 tygodni po ostatnim zabiegu, rozwinęło się wodobrzusze, a węzły chłonne z otrzewnej zareagowały rozplywaniem się i wysiękiem. Nie udało się zapobiec rozprzestrzenianiu się zaotrzewnowemu BCG i pacjentka zmarła 2 miesiące później, w wieku 30 miesięcy.

Ww. dzieci nie były z sobą spokrewnione, ale pochodziły z tego samego regionu Słowacji.



**Remiszewski 2004 (publikacja pełnotekstowa)**

20-letnia kobieta w ciężkim stanie (wysoka gorączka, moczówka prosta, dwie przetoki skórne w okolicy biopsji kości) trafiła do Instytutu Gruźlicy w Warszawie (Polska) 27.08.1999 r. z podejrzeniem gruźlicy, powikłanej histiocytozą z komórek Langerhansa (LCH) wywołanej leczeniem immunosupresyjnym (od końca czerwca do sierpnia 1999 r. leczono ją kortykosteroidami, etopozydem i cyklosporyną, mimo to zaobserwowano progresję choroby). Po badaniach obrazowych i laboratoryjnych (odnaleziono kwasooporne prątki w płwocinie i ropnej wydzielinie z przetok) rozpoczęto leczenie: ryfampicyną, izoniazydem i streptomycyną, kontynuowano terapię deksametazonem (4 mg/dziennie) i wazopresyną. Pod koniec września kwasooporne pałeczki zidentyfikowano jako *M. avium*. Tym samym podejrzenie LCH zastąpiono rozsiałą mykobakteriozą środowiskową kości, płuc i mózgu. Badanie genetyczne ujawniło obecność homozygotycznej mutacji I87T, a dodatkowe badania (zaburzona odpowiedź na IFN- $\gamma$ ) potwierdziły mutację IFNGR I87T. Od 9.11.1999 r. pacjentkę leczono: amikacyną (500 mg/dziennie), ryfabutyną (450 mg/dziennie), cyklosporyną (250 mg/ 3 x dziennie) i klofazyminą (100 mg/dziennie), na które była wrażliwa. Dawkę deksametazonu zmniejszono, a następnie w styczniu 2000 r. go wycofano. Ogólny stan pacjentki wyraźnie się poprawił (normalna temperatura ciała, zamknięcie się przetok, płwocina z ujemnym wynikiem na kwasooporne prątki). Pacjentka wymagała jednak spondylodezy kręgow szyjnych i piersiowych. Operację przeprowadzono w lipcu 2000 r. Dwa miesiące później wystąpiła u niej gorączka, a jej zmiany w mózgu powiększyły się. Zmodyfikowano leczenie przeciwgruźlicze. Podano: ryfabutynę, klarytromycynę, klofazyminę, trymetoprim-sulfametoksazol razem z IFN- $\gamma$  (Imukin, Boehringer Ingelheim) w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  3 razy w tygodniu, podskórnym. Jej stan się istotnie poprawił i zaobserwowano częściową regresję w zmianach mózgu. Przez 2 lata kontynuowała przyjmowanie ryfabutyny, klarytromycyny i trymetoprim-sulfametoksazolu (do grudnia 2002 r.). Po czym terapię zakończono. Pacjentkę oceniono po raz ostatni w lutym 2004 r. Jej stan sprawności odpowiadał normie dla 25-letniej kobiety. Zanotowano małą szczątkową zwłóknienie prawego górnego płuca w RTG. MRI potwierdziło całkowitą regresję zmian w mózgu.

**Altare 1998 (publikacja pełnotekstowa)<sup>2</sup>**

Pacjentka pochodząca z rodziny spokrewnionej (Pakistan). 3 miesiące od szczepienia BCG zaobserwowano owrzodzenie w miejscu podania szczepionki, zapalenie węzłów chłonnych i zmianę skórą z wysiękiem, z której wyizolowano *M. bovis*. Zmiana skórna wraz z poniżej umiejscowionym węzłem chłonnym została usunięta. W badaniu histologicznym wykryto liczne makrofagi i neutrofile cechujące się różnokształtnością jąder komórkowych. Wszystkie komórki fagocytarne były wypełnione prątkami kwasoopornymi. Nie zaobserwowano klinicznych objawów rozsiewu BCG. Pacjentka była leczona ryfampicyną, izoniazydem i PAS przez 15 miesięcy (leczenie początkowo skuteczne). W wieku 2 lat zidentyfikowano silnie powiększone i tkliwe pachowe węzły chłonne, które usunięto chirurgicznie. W badaniu histologicznym wykazano obecność ziarniaków, wyizolowano również *M. bovis* (BCG). Przez kolejne 6 miesięcy kontynuowano antybiotykoterapię. W wieku 3 lat u pacjenta ponownie zidentyfikowano powiększone węzły chłonne oraz powiększenie wątroby, a w wieku 3,5 lat ciężki nieżyt żołądka i jelit (z krwawą biegunką i posocznica spowodowaną *S. enteritidis*). Kilukrotna terapia antybiotykowa pozostawała nieskuteczna. W leczeniu zastosowano połączenie terapii przeciwgruźliczej z kotrimoksazolem i trimetoprymem oraz IFN- $\gamma$  podawany podskórnym w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  trzy razy na tydzień. W wieku 4 lat przerwano leczenie antybiotykowe, a następnie przerwano podawanie IFN- $\gamma$ . Pacjentka pozostawała leczona kotrimoksazolem z trimetoprymem. W ciągu trzech miesięcy u pacjentki zaobserwowano znaczne powiększenie węzłów chłonnych okolicy podżuchwowej (4-5 cm), gorączkę i wzrost wskaźnika OB. W biopsji wykazano rozrost komórek i obecność *S. enteritidis*. Zalecono dodanie terapii IFN- $\gamma$  do kotrimoksazolu i trimetoprymu. W wieku 8 lat pacjentka pozostawała w stanie dobrym. W efekcie badań genetycznych i immunologicznych, u pacjentki zidentyfikowano m.in. niedobór IL-12 wywołany delecją genu IL12P40.

**Venegas-Montoya 2017 (abstrakt konferencyjny)**

Pacjent 1.<sup>3</sup>: Ośmioletnia pacjentka pochodząca z rodziny niespokrewnionej (rejon endogamiczny) z początkowym rozpoznaniem (w 18 miesiącu życia) choroby Schönleina-Henocha (zapalenie naczyń związane z IgA). Szczepienie BCG podano bez nietypowych reakcji. Po trzech miesiącach od początkowego rozpoznania wystąpiły dwa epizody krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Angiografia wykazała zapalenie guzkowate tętnic. Włączono terapię prednizonem i immunosupresantami. W dalszej diagnostyce wykazano salmonellozę (ang. intestinal salmonellosis), a dwa lata później sepsę związaną z obecnością *Salmonella enteritidis* gr. D. U pacjentki rozważano nosicielstwo *Salmonella* i profilaktycznie włączono cyprofloksacynę. Dwa miesiące później zdiagnozowano ropień mózgu (związany z *S. enteritidis*). Pogłębiona diagnostyka wykazała

<sup>2</sup> W publikacji nie wskazano ocenianego produktu leczniczego Imukin, a jedynie interferon gamma jako stosowany w terapii.

<sup>3</sup> W opisie jednego z pacjentów nie wskazano ocenianego produktu leczniczego Imukin, a jedynie interferon gamma jako stosowany w terapii.

nieprawidłowości w IL-12/IFN- $\gamma$  oraz mutację homozygotyczną w genie IL-12R $\beta$ 1. W terapii zastosowano leczenie IFN- $\gamma$  i profilaktykę kotrimoksazolem. Nastąpiła stabilizacja stanu pacjenta.

Pacjent 2.: Pacjentka siedmioletnia (rodzina niespokrewniona). Pierwsze rozpoznanie w 7 miesiącu życia związane było z zapaleniem pachowych węzłów chłonnych po podaniu szczepienia BCG. Leczone dikloksacyliną i lekami przeciwgruźliczymi. Pacjentkę hospitalizowano z powodu utrzymującej się gorączki. W diagnostyce wykazano salmonellozę, a dwa miesiące później chorobę Schönleina-Henocha (zapalenie naczyń związane z IgA). Miesiąc później rozpoznano nawrót salmonellozy, zapalenie węzłów chłonnych oraz zapalenie naczyń. Wykazano powiększenie szyjnych węzłów chłonnych związane z obecnością *Salmonella* oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry (w biopsji tkanki skórnej). Pogłębiona diagnostyka wykazała nieprawidłowości w IL-12/IFN- $\gamma$  oraz mutację homozygotyczną w genie IL-12R $\beta$ 1. Pomimo leczenia produktem Imukin oraz cyprofloksacyną następowały nawroty. Przeprowadzono cholecystektomię. Miesiąc później wystąpiły napady drgawkowe. Wyniki MRI wskazywały na zapalenie naczyń. W związku z nawrotem posocznicy (związanej z obecnością *Salmonella*), wystąpieniem niedokrwistości hemolitycznej i zapalenia naczyń mózgowych zdecydowano wprowadzić do terapii gamma-globuliny (dożylnie), hydroksychlorochinę oraz leki steroidowe. Nastąpiła stabilizacja stanu pacjenta.

### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Imukin**

#### Ostrzeżenia

Imukin powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z chorobami serca, w tym: objawami niedokrwienia, zastoinową niewydolnością serca lub arytmia. Imukin w dawce  $5 \times 10^6$  IU (250  $\mu$ g)/m<sup>2</sup>/dzień lub wyższej, może nasilać wcześniej występujące objawy tych chorób.

Imukin powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z padaczką i/lub innymi zaburzeniami centralnego układu nerwowego. Imukin w dawce  $5 \times 10^6$  IU (250  $\mu$ g)/m<sup>2</sup>/dzień lub wyższej może powodować różne reakcje ze strony układu nerwowego, m.in.: obniżenie nastroju, zaburzenia chodu lub zawroty głowy. Większość objawów ma łagodne nasilenie i ustępują w ciągu kilku dni od zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania Imukinu.

W trakcie terapii Imukinem u pacjentów występowały odwracalne neutropenie i trombocytopenie. Mogły mieć ciężki przebieg mogły być uzależnione od wielkości dawki Imukinu. Szczególną ostrożność należy zachować w trakcie leczenia Imukinem pacjentów z mielosupresją oraz niewydolnością wątroby.

Pacjenci z chorobami wątroby oraz poważną niewydolnością nerek powinni być leczeni Imukinem ze szczególną ostrożnością, ponieważ istnieje u nich ryzyko akumulacji INF- $\gamma$ .

Pacjenci oraz ich rodzice powinni być informowani o potencjalnych korzyściach oraz ryzyku związanym ze stosowaniem Imukinu.

U pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniakową, leczonych Imukinem, oprócz standardowych dla tej choroby badań, należy wykonać: badania hematologiczne w tym pełną morfologię krwi, oznaczenie liczby płytek, ocenę parametrów biochemicznych krwi w tym ocenę markerów funkcji wątroby i nerek, analizę moczu.

INF- $\gamma$  jest białkiem egzogennym i różni się od endogennego INF- $\gamma$ , w związku z czym może wywoływać swoistą odpowiedź odpornościową. W związku z tym należy u pacjentów leczonych Imukinem monitorować w kierunku wystąpienia odpowiednich przeciwciał.

#### Wpływ na ciążę

Brak wiarygodnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Imukinu u kobiet w ciąży. Powinien być stosowany jeżeli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne szkody.

#### Karmienie dzieci

Nie wiadomo, czy Imukin przedostaje się do mleka matki. Karmienie piersią przez pacjentki leczone Imukinem jest z tego powodu niezalecane.

#### Wpływ na płodność

Badania dotyczące wpływu Imukinu na płodność mają sprzeczne wyniki. Na podstawie dostępnych wyników nie można wykluczyć, że wysokie dawki INF- $\gamma$  mogą wpływać na obniżenie płodności u kobiet i mężczyzn. Wpływ długotrwałego stosowania Imukinu na płodność młodych pacjentów jest również nieznany.

#### Wpływ na prowadzenie samochodu i innych mechanicznych pojazdów

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ Imukinu na zdolność do prowadzenia samochodu i innych pojazdów mechanicznych. Należy jednak informować pacjentów, iż w trakcie leczenia Imukinem mogą występować działania niepożądane, takie jak: zmęczenie, drgawki, stan splątania, dezorientacja lub halucynacje, co może wpływać na te zdolności.

#### Wpływ na parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych Imukinem zaobserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych AST i/lub ALT. Objawy są silniejsze u pacjentów w wieku < 1 roku życia. Zmiany się wyrównywały po obniżeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia INF- $\gamma$ .

#### Działania niepożądane

Poziom toksyczności klinicznej i laboratoryjnej powiązanej z podawaniem wielu dawek leku Imukin jest uzależniony od dawki leku oraz drogi i schematu jego podania.

Ciężkie działania niepożądane nie były obserwowane u pacjentów leczonych Imukinem w dawce  $1 \times 10^6$  IU (50  $\mu$ g)/m<sup>2</sup>/dzień w podaniu podskórnym.

Najczęstsze działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych Imukinem to objawy ogólne, takie jak: gorączka, ból głowy, dreszcze, bóle mięśni lub zmęczenie, których natężenie może się obniżyć wraz z kontynuacją leczenia. Niektóre z tych objawów można zminimalizować poprzez podawanie leku w trakcie snu. W celu złagodzenia tych skutków może być stosowany paracetamol. W badaniach klinicznych obserwowano anoreksję i spadek masy ciała w grupie leczonej Imukinem z podobną częstością jak w grupie placebo.

**Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych Imukinem**

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
bardzo często ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka</li> <li>• wymioty</li> <li>• nudności</li> <li>• podwyższony poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT)</li> <li>• wysypki</li> <li>• gorączki</li> <li>• bóle głowy</li> <li>• dreszcze</li> <li>• zmęczenie</li> <li>• reakcje w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>
często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depresja</li> <li>• bóle brzucha</li> <li>• bóle pleców</li> <li>• bóle stawów</li> <li>• mialgia (bóle mięśni)</li> </ul>
częstość nieznana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neutropenia i trombocytopenia</li> <li>• hiponatremia</li> <li>• hipoglikemia</li> <li>• hipertrójglicerydemia</li> <li>• halucynacje</li> <li>• dezorientacje</li> <li>• stany splątania</li> <li>• konwulsje</li> <li>• zaburzenia chodzenia</li> <li>• zaburzenia pracy serca</li> <li>• trachykardia</li> <li>• zaburzenia pracy bloku przedsionkowo-komorowego</li> <li>• zakrzepice żył głębokich</li> <li>• zatorowość płucna</li> <li>• niedociśnienie</li> <li>• omdlenia</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc</li> <li>• skurcze oskrzeli</li> <li>• przyspieszona częstość oddechów</li> <li>• zapalenie trzustki</li> <li>• krwotoki z przewodu pokarmowego</li> <li>• niewydolność wątroby</li> <li>• zapalenia skórno-mięśniowe</li> <li>• układowy toczень rumieniowy</li> <li>• niewydolność nerek</li> <li>• białkomocz</li> <li>• bóle w klatce piersiowej</li> <li>• swoista odpowiedź immunologiczna przeciwko podawanemu IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Imukin (interferon gamma 1b) w przedmiotowym wskazaniu w latach 2016 – 06.2018. Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016 – 06.2018 sprowadzono łącznie 142 opakowania po 5 ampułek, a 100 µg/0,5 ml na łączną kwotę 532 731 zł netto.

**Tabela 5. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktu Imukin**

Wskazanie	Rok	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Pierwotny niedobór odporności, niedobór receptora dla IFN-γ	2016	Imukin	interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki a 100 µg/0,5 ml opakowanie 5 ampułek	5	2	41	161 792,56
	2017			9	2	71	280 177,36
	2018			3	2	23	90 761,68
Niedobór odporności, niedobór IL-12 i IFN-γ	2018			0	1	7	0 – sprawa w toku
<b>Razem</b>				17	nd	142	532 731,60

W rozdziale 6.3 przedstawiono informacje otrzymane przez Agencję od MZ dotyczące finansowania technologii alternatywnych (Ampho Mornpal i Fungizone), jednak należy zwrócić uwagę iż były one finansowane u pacjentów z innymi niż oceniane wskazania (pierwotny niedobór odporności choroba ziarniniakowa oraz pierwotne zaburzenia odporności całkowity zespół Di George'a).

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

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie kosztów stosowania leku Imukin w ocenianych wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN-γ;
- określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN-γ: obecny receptor IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8).

Genę leku Imukin oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia.

Zgodnie z ChPL Imukin, zalecana dawka to 1 x 10<sup>6</sup> IU (50µg)/m<sup>2</sup>/dzień w podaniu podskórnym podawane 3 razy w tygodniu, jednak zgodnie z wytycznymi UpToDate oraz odnalezionymi w ramach analizy klinicznej opisami przypadków, u pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami stosuje się również niższe i wyższe dawki. W ramach oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono następujące dawkowania:

- 25 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 2 podania w tygodniu;
- 50 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 3 podania w tygodniu;
- 100 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 3 podania w tygodniu;
- 150 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 3 podania w tygodniu;

u dorosłego (powierzchnia ciała 1,7 m<sup>2</sup>) i dziecka (powierzchnia ciała 1,07 m<sup>2</sup>).

W analizie założono również upraszczająco, że wszyscy pacjenci otrzymają wszystkie dawki terapii przez rok. Przyjęto, że rok ma 52 tygodnie.

Nie odnaleziono żadnych danych epidemiologicznych dotyczących ocenianego wskazania i Agencja nie otrzymała żadnych opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym oszacowania kosztów leczenia przeprowadzono dla 1 pacjenta.

Poniżej podano dane wejściowe wykorzystane w oszacowaniach analizy podstawowej.

**Tabela 6. Dane wejściowe do modelu**

Parametr	Wartość	Źródło
Cena Imukin	3 946,16 zł	pismo MZ (17.10.2018)
Liczba podań Imukin	2/tydzień (25) 3/tydzień (50/100/150)	ChPL Imukin, założenie Agencji
dawka	25 µg/m <sup>2</sup> /podanie	założenie Agencji na podstawie dostępnych dowodów (opisy przypadków, ChPL Imukin)
	50 µg/m <sup>2</sup> /podanie	
	100 µg/m <sup>2</sup> /podanie	
	150 µg/m <sup>2</sup> /podanie	
Powierzchnia ciała dorosłego	1,7 m <sup>2</sup>	Mosteller 1987
Powierzchnia ciała dziecka	1,07 m <sup>2</sup>	
Liczba pacjentów	1	założenie Agencji
Ryczałt	3,2 zł	NFZ

**Tabela 7. Koszty stosowania leku Imukin**

Koszty stosowania leku Imukin	Dawka	Koszt (zł)
dorosły		
Koszt dobowy/pacjenta	25 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 2 x w tyg.	191,67
Koszt roczny/pacjenta		69 768,11
Koszt dobowy/pacjenta	50 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	575,01
Koszt roczny/pacjenta		209 304,33
Koszt dobowy/pacjenta	100 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	1 150,02
Koszt roczny/pacjenta		418 608,65
Koszt dobowy/pacjenta	150 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	1 725,04
Koszt roczny/pacjenta		627 912,98
dziecko		
Koszt dobowy/pacjenta	25 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 2 x w tyg.	120,64
Koszt roczny/pacjenta		43 912,87
Koszt dobowy/pacjenta	50 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	361,92
Koszt roczny/pacjenta		131 738,61
Koszt dobowy/pacjenta	100 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	723,84
Koszt roczny/pacjenta		263 477,21
Koszt dobowy/pacjenta	150 µg/m <sup>2</sup> /podanie, 3 x w tyg.	1 085,76
Koszt roczny/pacjenta		395 215,82

Stosowanie leku Imukin, przy przyjętych założeniach wiąże się z rocznym kosztem dla płatnika w wysokości:

- u dorosłych od 70 tys zł (dawka 25 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 2 x w tyg.) do 628 tys zł (dawka 150 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 3 x w tyg.);
- u dzieci od 44 tys zł (dawka 25 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 2 x w tyg.) do 395 tys zł (dawka 150 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 3 x w tyg.);

na jednego leczonego pacjenta. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, produkt sprowadzany w ramach tzw. importu docelowego wiąże się z odpłatnością ryczałtową pacjenta. W ww. przypadku pacjent ponosiłby koszt w wysokości 3,20 zł za opakowanie, co pomniejszałoby oszacowany koszt roczny dla płatnika publicznego o:

- u dorosłych od 57 zł (dawka 25 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 2 x w tyg.) do 510 zł (dawka 150 µg/m<sup>2</sup>/podanie);
- u dzieci od 35 zł (dawka 25 µg/m<sup>2</sup>/podanie, 2 x w tyg.) do 320 zł (dawka 150 µg/m<sup>2</sup>/podanie);

na jednego leczonego pacjenta.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak PDL.46434.4242.2018.3.SK (data wpływu do AOTMiT 21.09.2018 r.) oraz pismem z dnia 4.10.2018 r., znak PDL.46434.4242.2018.5.SK (data wpływu 4.10.2018 r., aktualizacja wskazania), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml

we wskazaniach:

- pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN-γ;
- określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL 12 i IFN-γ: obecny receptor IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8).

Wskazany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych produktów leczniczych, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 26.10.2018 (znak PDL.46434.4242.2018.7.SK).

Produkt leczniczy Imukin był wcześniej przedmiotem prac Agencji. W 2013 r. Agencja, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceniała przedmiotową technologię lekową w 3 wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzone niedobory odporności oraz przewlekła choroba ziarniniakowa. Jedno z powyższych wskazań (wrodzone niedobory odporności) obejmuje wskazania aktualnie procedowanego zlecenia MZ. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za zasadną refundację preparatu Imukin we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa natomiast za niezasadną refundację preparatu Imukin we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz wrodzone niedobory odporności (SRP nr: 87/2014 oraz REK nr: 78/2014, obie z dnia 10 marca 2014 r.).

### Problem zdrowotny

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Zaburzenia regulacji i wytwarzania interferonu gamma (IFN-γ) oraz stężenia interleukiny 12 (IL-12) są przyczyną występowania m.in. zespołu chorobowego: Mendlowska nadwrażliwość na zakażenia prątkami (ang: *Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*, MSMD).

Przedmiotowe wskazania są wywoływane przez kilkadziesiąt zidentyfikowanych mutacji i zaburzeń genetycznych obejmujących geny odpowiedzialne za syntezę, poziom oraz regulację IFN-γ i IL-12. Szczegółowa epidemiologia przedmiotowych wskazań: niedoboru receptora dla IFN-γ oraz obniżenie stężenia IL-12 i IFN-γ z obecnością receptora dla IFN-γ na monocytach (ICD-10: D84.8) jest nieznana.

Diagnostykę przedmiotowych wskazań wykonuje się m.in. za pomocą oznaczeń metodą ELISA. Poziomy IFN-γ oraz podjednostek IL-12 można oznaczyć po aktywacji pełnej krwi przez BCG, BCG+IL-12 i BCG+IFN-γ. Zastosowanie znajduje również cytometria przepływowa.

U pacjentów bez rozwiniętego zakażenia stosowane jest substytucyjne leczenie IFN-γ, w celu wzmocnienia układu odpornościowego. Rokowanie jest złe, przy czym większość chorych umiera przed ukończeniem 10. roku życia.

### Wytyczne kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne wydane przez 3 organizacje: IDF 2015, UpToDate 2016 i 2017 oraz CSI. W żadnej z nich nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin

U pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami stosuje się leczenie substytucyjne za pomocą IFN-γ. Podawanie IFN-γ nie jest zalecane w przypadku pacjentów homozygotycznych z recesywnymi mutacjami genów dla receptorów IFN-γ, które skutkują całkowitym brakiem receptorów dla IFN-γ.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

## Komparatory

Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ w latach 2016-2018, płatnik wydał 5 zgód na refundację produktów: Ampho Morpnal oraz Fungizone. Należy jednocześnie podkreślić, że produkty Ampho Morpnal i Fungizone były stosowane u pacjentów we wskazaniach: „pierwotny niedobór odporności choroba ziarniakowa” oraz „pierwotne zaburzenia odporności całkowity zespół Di George'a” które różnią się od wskazań wnioskowanych.

U pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności aktualnie finansowane są terapie immunoglobulinami (w ramach programów lekowych) oraz inne leki (we wskazaniach pozarejestacyjnych): amoksycylina, sulfametoksazol+trimetoprymem, penicylina fenoksymetylowa, mykofenolan mofetylu, worykonazol oraz w ramach katalogu chemioterapii etopozyd.

Żadna z powyższych technologii nie jest finansowana bezpośrednio we wnioskowanych wskazaniach.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie jest możliwe wskazanie technologii, którą Imukin mógłby zastąpić w praktyce klinicznej.

## Wyniki analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniono 7 publikacji. Są to opisy przypadków: 6 publikacji pełnotekstowych (Alangari 2010, Altare 1998, Gokturk 2017, Remiszewski 2004, Rosenzweig 2006, Ulrichs 2005, ) oraz 1 abstrakt konferencyjny (Venegas-Montoya 2017). Opisano w nich łącznie historię leczenia 9 pacjentów (8 dziewczynek, 1 chłopiec). Ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie odnalezionych ulotek i broszur dla Imukinu. Nie odnaleziono żadnych dowodów o wyższej wiarygodności.

U większości z opisanych pacjentów pierwsze zakażenia diagnozowano w pierwszym roku życia. Wykrycie wad genetycznych następowało zwykle po przeprowadzeniu pogłębionej diagnostyki molekularnej i dopiero wtedy podawano IFN- $\gamma$ . U większości pacjentów po włączeniu do leczenia IFN- $\gamma$  następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego, jednak 2 z pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia (Alangari 2010, Ulrichs 2005).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia preparatem Imukin są: biegunki, wymioty, nudności, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT), wysypki, gorączki, bóle głowy, dreszcze, zmęczenie oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

## Analiza kosztów

Z informacji MZ przekazanych pismem z dnia 21.09.2018 r., znak PDL.46434.4242.2018.3.SK szacowany koszt opakowania Imukinu wynosi 3 946,16 zł. W związku z nieodnalezieniem informacji o potencjalnym komparatorze, w oszacowaniach uwzględniono jedynie koszty produktu Imukin.

Oszacowania wykonano dla pojedynczego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym. Na podstawie odnalezionych opisów przypadków oraz wytycznych klinicznych uwzględniono 4 schematy dawkowania (25  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 2 x tyg. oraz 50/100/150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 3 x tyg.) oraz powierzchnię ciała osoby dorosłej (1,7  $\text{m}^2$ ) i dziecka (1,07  $\text{m}^2$ ).

Stosowanie leku Imukin, przy przyjętych założeniach wiąże się z rocznym kosztem dla płatnika w wysokości:

- u dorosłych od 70 tys zł (dawka 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 2 x w tyg.) do 628 tys zł (dawka 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 3 x w tyg.);
- u dzieci od 44 tys zł (dawka 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 2 x w tyg.) do 395 tys zł (dawka 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 3 x w tyg.);

na jednego leczonego pacjenta. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, produkt sprowadzany w ramach tzw. importu docelowego wiąże się z odpłatnością ryczałtową pacjenta. W ww. przypadku pacjent ponosiłby koszt w wysokości 3,20 zł za opakowanie, co pomniejszałoby oszacowany koszt roczny dla płatnika publicznego o:

- u dorosłych od 57 zł (dawka 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 2 x w tyg.) do 510 zł (dawka 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ );
- u dzieci od 35 zł (dawka 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ , 2 x w tyg.) do 320 zł (dawka 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{podanie}$ );

na jednego leczonego pacjenta.



## 10. Źródła

Badania	
<b>Alangari 2010</b>	Alangari AA, et al., Treatment of Disseminated Mycobacterial Infection with High-Dose IFN- $\gamma$ in a Patient with IL-12R $\beta$ 1 Deficiency. 2011, Clin Dev Immunol. 69:1956
<b>Altare 1998</b>	Altare F, et al., Inherited Interleukin 12 Deficiency in a Child with Bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis Disseminated Infection. 1998, J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, Inc. 102 (12): 2035-2040
<b>Gokturk 2016</b>	Gokturk B, et al., Infectious diseases, autoimmunity and midline defect in a patient with a novel bi-allelic mutation in IL12RB1 gene. 2016, Turkish Journal of Pediatrics, 58 (3): 331-336
<b>Remiszewski 2005</b>	Remiszewski P, et al., Disseminated Mycobacterium avium Infection in a 20-Year-Old Female with Partial Recessive IFN $\gamma$ R1 Deficiency. 2006, Respiration, 73: 375–378
<b>Rosenzweig 2006</b>	Rosenzweig SD, et al., Thirteen years of culture-positive M. bovis-BCG infection in an IL-12R $\beta$ 1 deficient patient: Treatment and outcome. 2006, Journal of Infection 52, e69–e72
<b>Ulrichs 2005</b>	Ulrichs T, et al., Variable outcome of experimental interferon- $\gamma$ therapy of disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection in two unrelated interleukin-12R $\beta$ 1-deficient Slovakian children. Eur J Pediatr (2005) 164: 166–172
<b>Venegas-Montoya 2017</b>	Venegas-Montoya E, et al., Vasculitis and chronic salmonella infection in IL-12R $\beta$ 1 deficiency: A diagnostic and therapeutic challenge. 2017, Journal of Clinical Immunology, Conference (1 Supplement 1): S23. (2017 LASID Meeting Abstracts)
Rekomendacje kliniczne	
<b>CIS 2018</b>	Clinical Immunology Society, Primary Immunodeficiency and Biologic Therapies, <a href="https://clinimmsoc.org/CIS/Resources/Webbook/Primary-Immunodeficiency-and-Biologic-Therapies.htm">https://clinimmsoc.org/CIS/Resources/Webbook/Primary-Immunodeficiency-and-Biologic-Therapies.htm</a> (data dostępu: 30.10.2018)
<b>IDF 2015</b>	Immune Deficiency Foundation, Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. 2015, third edition, Baxter International Inc.
<b>UpToDate 2016</b>	Gulbu U, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: Specific defects. 2016. <a href="https://www.uptodate.com/contents/mendelian-susceptibility-to-mycobacterial-diseases-specific-defects?search=Mendelian%20susceptibility%20to%20mycobacterial%20diseases:%20Specific%20defects&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=1~150&amp;usage_type=default&amp;display_rank=1">https://www.uptodate.com/contents/mendelian-susceptibility-to-mycobacterial-diseases-specific-defects?search=Mendelian%20susceptibility%20to%20mycobacterial%20diseases:%20Specific%20defects&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=1~150&amp;usage_type=default&amp;display_rank=1</a> (data dostępu: 30.10.2018)
<b>UpToDate 2017</b>	Gulbu U, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: An overview. 2017. <a href="https://www.uptodate.com/contents/mendelian-susceptibility-to-mycobacterial-diseases-an-overview?search=Mendelian%20susceptibility%20to%20mycobacterial%20diseases:%20An%20overview&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=1~150&amp;usage_type=default&amp;display_rank=1">https://www.uptodate.com/contents/mendelian-susceptibility-to-mycobacterial-diseases-an-overview?search=Mendelian%20susceptibility%20to%20mycobacterial%20diseases:%20An%20overview&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=1~150&amp;usage_type=default&amp;display_rank=1</a> (data dostępu: 30.10.2018)
Pozostałe publikacje	
<b>Bustamente 2014</b>	Bustamente J, et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$ immunity. 2014, Semin Immunol. 26 (6): 454–470
<b>Imukin SPC</b>	Imukin 2 x 106 IU (0.1 mg) solution for injection, Imukin - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC): 11/11/2013
<b>Imukin ChPL Australia</b>	Australijska charakterystyka produktu leczniczego Imukin
<b>Mosteller 1987</b>	Simplified calculation of body-surface area, NEJM, 317 (17), 1987, s. 1098
<b>OrphaNet 2013</b>	Monogenowa podatność na mikobakteriozy z powodu całkowitego niedoboru receptora 1 interferonu gamma. 2013, <a href="https://www.orpha.net/data/patho/PL/monogenpodatmikobakteriozyzpcakowitniedobrecept1interferugamma-P1plAbs14471.pdf">https://www.orpha.net/data/patho/PL/monogenpodatmikobakteriozyzpcakowitniedobrecept1interferugamma-P1plAbs14471.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2018)
<b>Picard 2002</b>	Picard C, et al., Inherited Interleukin-12 Deficiency: IL12B Genotype and Clinical Phenotype of 13 Patients from Six Kindreds. 2002, Am. J. Hum. Genet. 70: 336–348
<b>REK 78/2014</b>	Rekomendacja nr 78/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampulka 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
<b>SRP 87/2014</b>	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

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania – PubMed – 22.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Search (((((((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract])) AND (((IFN-gamma[Title/Abstract] OR cd119[Title/Abstract] OR CDw119[Title/Abstract] OR IFNGR[Title/Abstract] OR Ifgr[Title/Abstract] OR Ifngr[Title/Abstract])) OR "interferon gamma receptor" [Supplementary Concept])) OR (((Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract] OR ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract])) OR Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract] OR ((Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract])) OR "Interleukin-12"[Mesh])) AND (((actimmune[Title/Abstract] OR fiblaferon i[Title/Abstract] OR gamma 1b interferon[Title/Abstract] OR immukin[Title/Abstract] OR immukine[Title/Abstract]) OR (((("Interferon-gamma"[Mesh] AND ((ib[Title/Abstract] OR Ib[Title/Abstract])) OR imukin[Title/Abstract] OR ((ib[Title/Abstract] OR Ib[Title/Abstract])) AND ((interferon gamma[Title/Abstract] OR interferon-gamma[Title/Abstract])))) OR "interferon gamma-1b"[Supplementary Concept]))	44
2.	Search (((((((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract])) AND (((IFN-gamma[Title/Abstract] OR cd119[Title/Abstract] OR CDw119[Title/Abstract] OR IFNGR[Title/Abstract] OR Ifgr[Title/Abstract] OR Ifngr[Title/Abstract])) OR "interferon gamma receptor" [Supplementary Concept])) OR (((Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract] OR ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract])) OR Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract] OR ((Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract])) OR "Interleukin-12"[Mesh]))	58867
3.	Search (((((((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract])) AND (((IFN-gamma[Title/Abstract] OR cd119[Title/Abstract] OR CDw119[Title/Abstract] OR IFNGR[Title/Abstract] OR Ifgr[Title/Abstract] OR Ifngr[Title/Abstract])) OR "interferon gamma receptor" [Supplementary Concept]	36798
4.	Search (((Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract] OR ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract])) OR Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract] OR ((Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract])) OR "Interleukin-12"[Mesh]	26806
5.	Search (((Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract] OR ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract])) OR Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract] OR ((Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract]))	24480
6.	Search (Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract]	6037
7.	Search Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract]	20
8.	Search ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract]	22497
9.	Search Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract]	35
10.	Search "Interleukin-12"[Mesh]	13648
11.	Search (((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract])) AND (((IFN-gamma[Title/Abstract] OR cd119[Title/Abstract] OR CDw119[Title/Abstract] OR IFNGR[Title/Abstract] OR Ifgr[Title/Abstract] OR Ifngr[Title/Abstract]))	36249
12.	Search ((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract]	3328100
13.	Search (((IFN-gamma[Title/Abstract] OR cd119[Title/Abstract] OR CDw119[Title/Abstract] OR IFNGR[Title/Abstract] OR Ifgr[Title/Abstract] OR Ifngr[Title/Abstract]	75129
14.	Search interferon gamma receptor[Title/Abstract]	550
15.	Search "interferon gamma receptor" [Supplementary Concept]	1269
16.	Search (((actimmune[Title/Abstract] OR fiblaferon i[Title/Abstract] OR gamma 1b interferon[Title/Abstract] OR immukin[Title/Abstract] OR immukine[Title/Abstract]) OR (((("Interferon-gamma"[Mesh] AND ((ib[Title/Abstract] OR Ib[Title/Abstract])) OR imukin[Title/Abstract] OR ((b[Title/Abstract] OR Ib[Title/Abstract])) AND ((interferon gamma[Title/Abstract] OR interferon-gamma[Title/Abstract])))) OR "interferon gamma-1b"[Supplementary Concept]))	139

Tabela 9. Strategia wyszukiwania – EmBase (OVID) – 22.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	exp gamma1b interferon/	453
2.	actimmune.ab,kw,ti.	16
3.	fiblaferon i.ab,kw,ti.	0

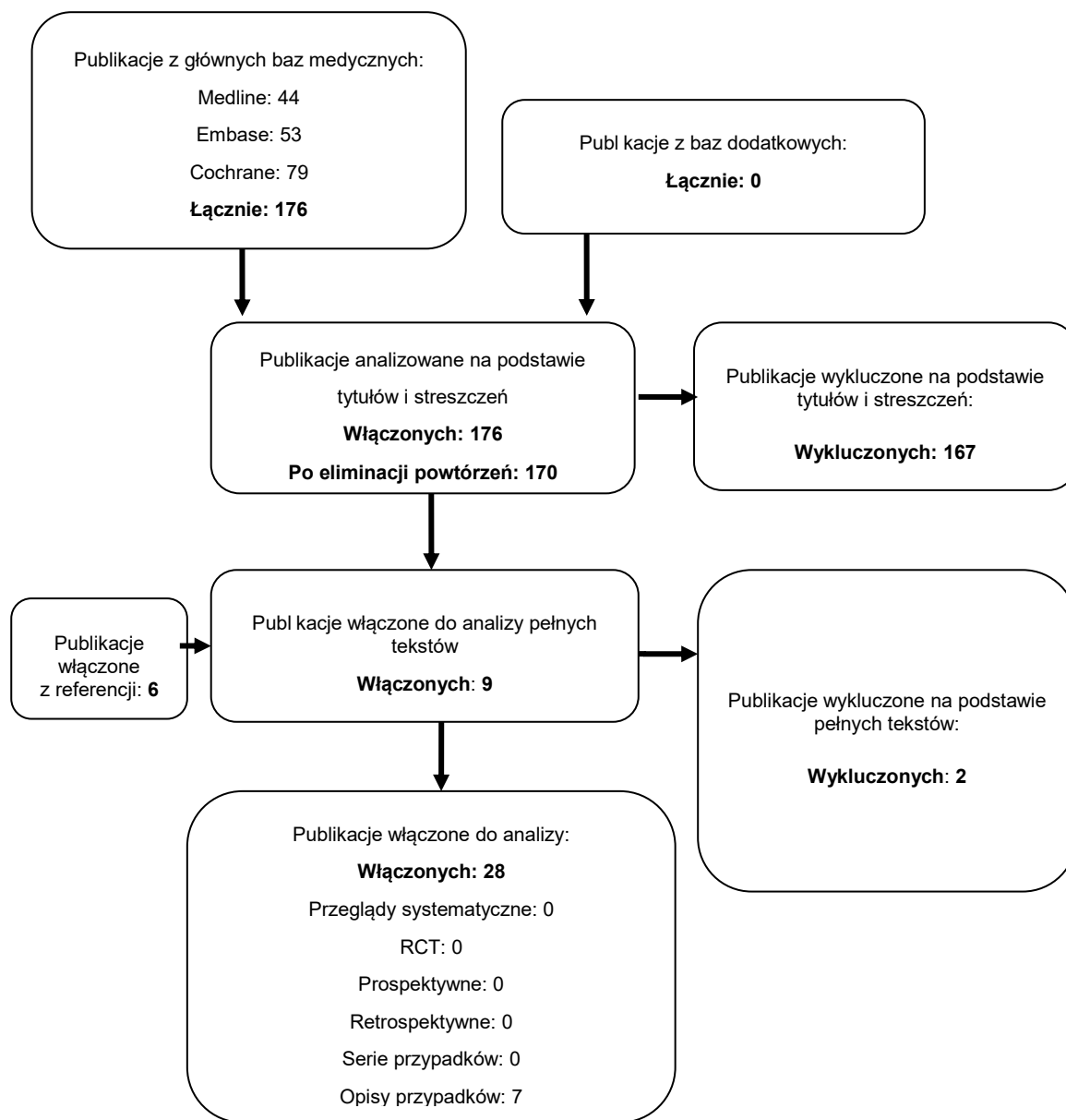
Numer	Zapytanie	Liczba
4.	gamma 1b interferon.ab,kw,ti.	6
5.	immukin.ab,kw,ti.	1
6.	immukine.ab,kw,ti.	4
7.	imufor.ab,kw,ti.	1
8.	imukin.ab,kw,ti.	13
9.	interferon gamma 1b.ab,kw,ti.	120
10.	interferon gamma 1b.ab,kw,ti.	11
11.	natural f broblast.ab,kw,ti.	9
12.	rifn gamma-1b.ab,kw,ti.	1
13.	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	176
14.	1 or 13	535
15.	exp gamma interferon receptor/	2427
16.	IFN-gamma.ab,kw,ti.	89210
17.	cd119.ab,kw,ti.	62
18.	CDw119.ab,kw,ti.	0
19.	IFNGR.ab,kw,ti.	173
20.	lfgr.ab,kw,ti.	18
21.	lfngr.ab,kw,ti.	173
22.	gamma interferon.ab,kw,ti.	9297
23.	interferon gamma.ab,kw,ti.	53133
24.	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	125593
25.	receptor.ab,kw,ti.	1261418
26.	antigen.ab,kw,ti.	438898
27.	protein.ab,kw,ti.	2534582
28.	25 or 26 or 27	3706317
29.	24 and 28	60594
30.	15 or 29	61708
31.	exp interleukin 11 receptor alpha/ or interleukin 12/	41504
32.	cytotoxic lymphocyte maturation factor.ab,kw,ti.	20
33.	natural killer cell stimulatory factor.ab,kw,ti.	36
34.	clmf.ab,kw,ti.	15
35.	nksf.ab,kw,ti.	35
36.	IL-12.ab,kw,ti.	29471
37.	IL12.ab,kw,ti.	1956
38.	Interleukin-12.ab,kw,ti.	7522
39.	Interleukin12.ab,kw,ti.	14
40.	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	33337

Numer	Zapytanie	Liczba
41.	31 or 40	48781
42.	30 or 41	103175
43.	14 and 42	53

Tabela 10. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library – 22.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	(imukin):ti,ab,kw OR (actimmune):ti,ab,kw OR (fiblaferon i):ti,ab,kw OR (gamma 1b interferon):ti,ab,kw OR (immukin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114
2.	(immukine):ti,ab,kw OR (imufor):ti,ab,kw OR (interferon gamma 1b):ti,ab,kw OR (interferon gamma 1b):ti,ab,kw OR (natural fibroblast):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
3.	(rifn gamma-1b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
4.	#1 OR #2 OR #3	210
5.	(interferon gamma):ti,ab,kw OR (IFN-gamma):ti,ab,kw OR (cd119):ti,ab,kw OR (CDw119):ti,ab,kw OR (IFNGR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3501
6.	(Ifgr):ti,ab,kw OR (Ifngr):ti,ab,kw OR (gamma interferon):ti,ab,kw OR (interferon gamma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3212
7.	#5 OR #6	3501
8.	(receptor):ti,ab,kw OR (antigen):ti,ab,kw OR (protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	132714
9.	#7 AND #8	2152
10.	MeSH descriptor: [Interleukin-12] explode all trees	166
11.	(interleukin 12):ti,ab,kw OR (interleukin-12):ti,ab,kw OR (interleukin12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5621
12.	(IL-12):ti,ab,kw OR (IL 12):ti,ab,kw OR (IL12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6068
13.	(cytotoxic lymphocyte maturation factor):ti,ab,kw OR (natural killer cell stimulatory factor):ti,ab,kw OR (clmf):ti,ab,kw OR (nksf):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
14.	#11 OR #12 OR #13	7914
15.	#10 OR #14	7914
16.	#15 OR #9	9576
17.	#16 AND #4	79

## 11.2. Diagram PRISMA



### 11.3. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

**Tabela 11. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z podaniem przyczyny**

Publikacja	Powód wykluczenia
R. de Jong, Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients, Science 280 (1998) 1435-1438	nieprawidłowa metodyka
Bermudez-Urrutia The first documented case of MSMD in El salvador. Journal of Clinical Immunology, Conference(1 Supplement 1): S28-S29.	nieprawidłowa interwencja