



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 112/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku 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)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100  $\mu$ g/0,5 ml we wskazaniach:*

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

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Pismami z dnia 21.09.2018 r., oraz z dnia 4.10.2018 r., Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100  $\mu$ g/0,5 ml we 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).*

*Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Pierwotny niedobór odporności wywoływany jest przez kilkadziesiąt zidentyfikowanych mutacji i zaburzeń genetycznych obejmujących geny odpowiedzialne za syntezę, poziom oraz regulację IFN- $\gamma$  i IL-12. Zaburzenia regulacji i wytwarzania interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) oraz stężenia interleukiny 12 (IL-12) są przyczyną występowania m.in. zespołu chorobowego: Mendelowska nadwrażliwość na zakażenia prątkami (ang: Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD). Rokowanie w tej grupie chorych jest złe, większość chorych umiera przed ukończeniem 10 roku życia.*



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 jedynie we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa natomiast za niezasadną refundację preparatu Imukin we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz wrodzone niedobory odporności.

### Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonej analizy rekomendacji klinicznych, wydanych przez organizacje: IDF 2015, UpToDate 2016 i 2017 oraz CSI (Clinical Immunology Society), ustalono, że u pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami stosuje się leczenie substytucyjne za pomocą IFN- $\gamma$ . W rekomendacjach zaznaczono, że podawanie IFN- $\gamma$  nie jest zalecane w przypadku stwierdzenia u pacjentów homozygotycznej, recesywnej mutacji genów dla receptorów IFN- $\gamma$ , która skutkuje całkowitym brakiem receptorów dla IFN- $\gamma$ . W żadnej z przytoczonych rekomendacji nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin. W ramach wyszukiwania nie odnaleziono również żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

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 jednak 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.

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniono 7 publikacji. Są to jedynie opisy przypadków: 6 publikacji pełnotekstowych oraz 1 abstrakt konferencyjny. Opisano w nich łącznie historię leczenia 9 pacjentów. U większości z opisanych pacjentów pierwsze zakażenia diagnozowano w pierwszym roku życia, a wykrycie wad genetycznych następowało zwykle po przeprowadzeniu pogłębionej diagnostyki molekularnej i dopiero wtedy podawano IFN- $\gamma$ . Opisano, że u większości pacjentów po włączeniu do leczenia IFN- $\gamma$  następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego, jednak 2 z pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia. 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. Nie odnaleziono żadnych dowodów o wyższej wiarygodności. Analizowany wniosek nie został wsparty opinią polskich ekspertów.

#### Problem ekonomiczny

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 oraz powierzchnię ciała osoby dorosłej i dziecka. Stosowanie leku Imukin, przy przyjętych założeniach wiąże się z rocznym kosztem dla płatnika w wysokości: u dorosłych od 70 tys. zł do 628 tys. zł oraz u dzieci od 44 tys. zł do 395 tys. zł na jednego leczonego pacjenta. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, produkt sprowadzany w ramach tzw. importu docelowego wiąże się z odpłatnością ryczałtową pacjenta, co pomniejszałoby oszacowany koszt roczny dla płatnika publicznego o: u dorosłych od 57 zł do 510 zł u dzieci od 35 zł do 320 zł na jednego leczonego pacjenta.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem negatywnej oceny jest przede wszystkim brak dowodów naukowych na skuteczność kliniczną ocenianego produktu leczniczego. Obecność jedynie ogólnych rekomendacji trzech towarzystw naukowych (IDF, UpToDate i CSI) w zakresie stosowania leczenia substytucyjnego za pomocą IFN- $\gamma$  pacjentów z wnioskowanymi wskazaniem, nie stanowią wystarczającego uzasadnienia do wydawania rekomendacji przez Radę.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.34.2018 „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)”. Data ukończenia: 31 października 2018.