



Rekomendacja nr 30/2019

z dnia 29 kwietnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego: Imukin (interferon γ -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)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Imukin (interferon γ -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),

u pacjentów z udowodnionym niedoborem IFN- γ oraz obecnością receptora dla IFN- γ .

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady uważa, że wytyczne kliniczne oraz opinie konsultantów w dziedzinie immunologii klinicznej w wystarczającym stopniu uzasadniają wydawanie zgód na refundację wnioskowanej technologii medycznej u pacjentów z udowodnionym niedoborem IFN- γ oraz obecnością receptora dla IFN- γ .

Należy jednak wskazać, że wciąż brakuje wysokiej jakości dowodów naukowych oceniających efektywność wnioskowanej technologii medycznej, co wynika z ultra rzadkiego charakteru choroby jaką stanowią niedobory odporności objęte zleceniem Ministra Zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii. Przedstawiono 6 publikacji pełnotekstowych oraz 1 abstrakt konferencyjny, w których to opisano łącznie historię leczenia 9 pacjentów. U większości z nich pierwsze zakażenia diagnozowano w pierwszym roku życia. Wykrycie wad genetycznych następowało zwykle po



przeprowadzeniu pogłębionej diagnostyki molekularnej i dopiero wtedy podawano IFN- γ . U większości pacjentów po włączeniu do leczenia IFN- γ następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego. 2 z 9 pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia.

W porównaniu z uprzednią rekomendacją odnoszącą się do tych samych wskazań odnaleziono uaktualnienie dokumentu UpToDate 2019 potwierdzające uprzednie wnioskowanie oraz wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia otrzymano opinie 3 ekspertów klinicznych (w ramach poprzedniego zlecenia wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych, niestety żaden z nich nie odpowiedział): konsultanta krajowego oraz dwóch wojewodzkich konsultantów w dziedzinie immunologii klinicznej.

Eksperci wskazali terapię interferonem gamma jako jedyną aktualnie dostępną terapię we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie u pacjentów z brakiem receptora dla interferonu gamma (mutacja w genach IFNGR1, IFNGR2) omawiany lek nie powinien być stosowany. Antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, immunoglobuliny są stosowane w leczeniu powikłań niedoboru interferonu gamma, a nie w zapobieganiu ich wystąpienia. Dodatkowo eksperci zwrócili uwagę na fakt, iż ze względu na bardzo rzadkie występowanie choroby nie jest możliwe przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych.

Powyższe wnioskowanie znajduje potwierdzenie w odnalezionych wytycznych klinicznych. Wskazują one, że u pacjentów z ocenianymi wskazaniami zalecane jest leczenie substytucyjne za pomocą IFN- γ . Ponadto 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 .

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Imukin, interferon gamma-1b, roztwór do infuzji, ampułki á 100 μ g/0,5 ml, 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

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: wrażliwość typu Mendla na zakażenie prątkami (ang: Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD).

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- γ oraz obniżenie stężenia IL-12 i IFN- γ z obecnością receptora dla IFN- γ na monocytach (ICD-10: D84.8) jest nieznana.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ w latach 2016-2018, płatnik wydał 5 zgód na refundację produktów: Ampho Mornal oraz Fungizone. Należy jednocześnie podkreślić, że produkty Ampho Mornal 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.

Zgodnie z opiniami ekspertów przekazanych przez MZ brak jest terapii alternatywnych dla wnioskowanej technologii, zaś antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i immunoglobuliny są stosowane w leczeniu powikłań niedoboru interferonu gamma a nie w zapobieganiu ich wystąpienia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Interferon γ 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.

Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu we wskazaniach:

- powtarzające się, ciężkie zakażenia w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej (Wielka Brytania, Niemcy, Australia);
- ograniczenie zakażeń w przebiegu ciężkiej złośliwej osteoporozy (Wielka Brytania, Niemcy).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 7 publikacji:

- 6 opisów publikacji pełnotekstowych: Alangari 2010, Altare 1998, Gokturk 2017, Remiszewski 2004, Rosenzweig 2006, Ulrichs 2005;
- 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.

Skuteczność

Gokturk 2017

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, krezkowe 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 γ/δ , CD19+B, CD3+CD4-CD8-T i CD3+TCR α/β +. Miano czynnika reumatoidalnego wyniosło 706 IU/mL (0-20). W toku pogłębionej diagnostyki wykazano niedobór IL-12R β 1 spowodowany mutacją bialleliczną powodującą m.in. upośledzenie wytwarzania IFN- γ .

W efekcie badań kontrolnych pacjentkę hospitalizowano w związku z zapaleniem pachwinowych węzłów chłonnych (z powodu zakażenia *Salmonella*). W terapii zastosowano IFN- γ (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- γ . Profilaktycznie podawano flukonazol.

Alangari 2010

Pacjentka w wieku 6 miesięcy z lewostronnym zapaleniem węzłów chłonnych, z którego wyhodowano szczep 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 izoniazylem, pacjentka miała także zdrową siostrę). Pacjentka nie odpowiadała na leczenie izoniazylem 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 β 1. Rozpoczęła leczenie IFN- γ w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 3 razy w tygodniu, podskórnie (Imukin, Boehringer Ingelheim) razem z wcześniej stosowanymi lekami

przeciwprątkowymi. 3 miesiące później jej stan się trochę pogorszył, więc dodano etionamid (250 mg OD), a dawkę IFN- γ 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- γ 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- γ i kontynuowano terapię przeciwgrzybiczą. 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- γ 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- γ 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

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* odporne na pirazynamid. Usunięto pachowe węzły chłonne. W ciągu 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 β 1 potwierdzono w wieku 14 lat. W wieku 15 lat pacjent leczony ofloksacyną, klofazyminą, ryfabutyne, etionamidem oraz rekombinowanym IFN- γ (40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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* odporną 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- γ zwiększono do 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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

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 zaostrome 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 pirazyamid, izoniazyd, cykloserynę i sulfanylamid). Po testach immunologicznych i genetycznych (rozpoznano niedobór IL-12 β 1R) pacjentka otrzymała podtrzymującą immunoterapię IFN- γ (Imukin 25 μ g/m² 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 śródpiersiu i jamie brzusznej. Nie wykazano nacieku, a wyniki badań neurologicznych i audiometrycznych były normalne w wieku 48 miesięcy. Przerwano terapię IFN- γ , 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 β 1) rozpoczęto leczenie INF- γ (Imukin 25 μ g/m² 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- γ 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- γ zwiększono do 150 μ g/m² 2 razy w tygodniu. W ciągu 2 tygodni po ostatnim zabiegu, rozwinęło się wodobrzusze, a węzły chłonne z otrzewnej zareagowały rozpływaniem 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

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 rozsianą mykobakteriozą środowiskową kości, płuc i mózgu. Badanie genetyczne ujawniło obecność homozygotycznej mutacji I87T, a dodatkowe badania (zaburzona odpowiedź na IFN- γ) 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- γ (Imukin, Boehringer Ingelheim) w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 3 razy w tygodniu, podskórnie. Jej stan się istotnie poprawił i zaobserwowano częściową regresję w zmianach mózgu. Przez 2 lata kontynuowała przyjmowanie ryfabutyliny, klarytromycyny i trymetoprimu-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

Pacjentka pochodząca z rodziny spokrewnionej (Pakistan). 3 miesiące od szczepienia BCG zaobserwowano owrzodzenie w miejscu podania szczepionki, zapalenie węzłów chłonnych i zmianę skórną z wysiękiem, z której wyizolowano *M. bovis*. Zmiana skórna wraz z poniżej umiejscowionym węzłem chłonnyim została usunięta. W badaniu histologicznym wykryto liczne makrofagi i neutrofile cechujące się różnorodnością 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 ziarniniaków, 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 posocznicą spowodowaną *S. enteritidis*). Kilkakrotna terapia antybiotykowa pozostawała nieskuteczna. W leczeniu zastosowano połączenie terapii przeciwgruźliczej z kotrimoksazolem i trimetoprymem oraz IFN- γ podawany podskórnie 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- γ . 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- γ 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

Pacjent 1. : 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 nieprawidłowości w IL-12/IFN- γ oraz mutację homozygotyczną w genie IL-12R β 1. W terapii zastosowano leczenie IFN- γ 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 dikloksacyną 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- γ oraz mutację homozygotyczną w genie IL-12R β 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.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL Imukin 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 1×10^6 IU (50 μ g)/m²/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.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należy: biegunka, wymioty, nudności, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT), wysypki, gorączki, bóle głowy, dreszcze, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Natomiast do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących należy: depresja, bóle brzucha, bóle pleców, bóle stawów, mialgia (ból mięśni).

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak jakichkolwiek badań klinicznych porównujących ocenianą technologię medyczną z inną technologią możliwą do zastosowania we wskazaniach zgodnych ze zleceniem Ministra Zdrowia. W zakresie skuteczności odnaleziono jedynie

opisy przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierachii dowodów naukowych. W związku z tym utrudnione jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Jednakże należy mieć na uwadze, że eksperci kliniczni wskazali, iż ze względu na bardzo rzadkie występowanie choroby nie jest możliwe przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo w części publikacji nie wskazano jaki produkt zawierający interferon gamma został użyty w ramach terapii.

Dodatkowo należy wskazać, że na niepewność przedstawionych wyników wpływa również, że wnioskowaną interwencję otrzymało jedynie 9 pacjentów, a czas obserwacji w publikacjach mógł nie być wystarczający do pełnej oceny bezpieczeństwa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie ze zleceniem MZ szacowany koszt opakowania Imukinu wynosi 3 946,16 zł. Oszacowania wykonano dla pojedynczego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym. Na podstawie odnalezionych opisów przypadków oraz wytycznych klinicznych uwzględniono 4 schematy dawkowania (25 µg/m²/podanie, 2 x tyg. oraz 50/100/150 µg/m²/podanie, 3 x tyg.) oraz powierzchnię ciała osoby dorosłej (1,7 m²) i dziecka (1,07 m²).

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

- u dorosłych od 70 tys. zł (dawka 25 µg/m²/podanie, 2 x w tyg.) do 628 tys. zł (dawka 150 µg/m²/podanie, 3 x w tyg.);

- u dzieci od 44 tys. zł (dawka 25 µg/m²/podanie, 2 x w tyg.) do 395 tys. zł (dawka 150 µg/m²/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/m²/podanie, 2 x w tyg.) do 510 zł (dawka 150 µg/m²/podanie);
- u dzieci od 35 zł (dawka 25 µg/m²/podanie, 2 x w tyg.) do 320 zł (dawka 150 µg/m²/podanie);

na jednego leczonego pacjenta.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Dane otrzymane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Imukin (interferon gamma 1b) w przedmiotowym wskazaniu wskazują iż w latach 2016 – 06.2018 sprowadzono łącznie 142 opakowania po 5 ampułek, á 100 µg/0,5 ml na łączną kwotę 532 731 zł netto. Natomiast szacowany koszt opakowania Imukinu wynosi 3 946,16 zł.

W związku z brakiem danych epidemiologicznych dla ocenianego wskazania nie przeprowadzono obliczeń odnoszących się do kosztów płatnika ponoszonych z tytułu finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, co uniemożliwia dokładne oszacowanie kosztów związanych z refundacją produktu leczniczego: Imukin (interferon γ -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).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 dokumentów wydanych przez 3 organizacje:

- Immune Deficiency Foundation (IDF) 2015,
- UpToDate 2016, 2017, 2019;
- Clinical Immunology Society (CSI) 2018.

W żadnej z nich nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin. Powyżej wymienione dokumenty wskazują, że u pacjentów z ocenianymi wskazaniem zalecane jest leczenie substytucyjne za pomocą IFN- γ . Ponadto 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 .

U pacjentów z zakażeniem bakteryjnym i ocenianymi wskazaniem 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*).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18.04.2019 r. (znak pisma: PDL.46434.4242.2018.5.PG) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Imukin (interferon γ -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), 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Imukin (interferon gamma-1b) 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)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Imukin (interferon gamma-1b) 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)
2. Opracowanie nr: OT.4311.34.2018. Imukin (interferon γ -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.