



Rekomendacja nr 142/2023

z dnia 15 grudnia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego 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**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: 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;

pod warunkiem stosowania u pacjentów z potwierdzonym niedoborem IFN- γ oraz potwierdzoną obecnością receptora dla IFN- γ .

Uzasadnienie rekomendacji

Analizowany lek był przedmiotem oceny w Agencji w 2018 oraz w 2019 roku. W 2019 r. uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pod warunkiem stosowania u pacjentów z potwierdzonym niedoborem IFN- γ oraz potwierdzoną obecnością receptora dla IFN- γ .

Aktualizacja danych (względem raportów AOTMiT OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018) nie dostarcza nowych dowodów na skuteczność interferonu gamma-1b w leczeniu pacjentów z pierwotnym i określonym niedoborem odporności. Wnioskowanie z uprzednio przygotowanej analizy klinicznej opiera się na opisach przypadków (historie 9 pacjentów). U większości chorych po włączeniu do leczenia IFN- γ następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego.

Według odnalezionych wytycznych, 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 .

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, że w Polsce zdiagnozowanych jest niewielu chorych z ww. niedoborami odporności, a Imukin stanowi zarówno element terapii jak i postępowania profilaktycznego. Eksperti podkreślają ponadto, że wielolekowe leczenie antybiotykami p/prątkowymi jest leczeniem niezależnym od stosowania interferonu gamma-1b w analizowanych jednostkach chorobowych.

Wzięto pod uwagę również, że wpływ na budżet dla maksymalnego wariantu oszacowań (tj. leczenie 8 pacjentów) wynosi ok. 564 tys. zł.

W związku z powyższym zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon gamma-1b).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego 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

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Są wywoływane przez mutacje i zaburzenia genetyczne obejmujące geny odpowiedzialne za syntezę, poziom oraz regulację IFN- γ i IL-12.

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń.

W Polsce ok. 50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - z zaburzeniami odpowiedzi komórkowej, 10% - z zaburzeniami fagocytozy, 3% - z niedoborami dopełniacza; bardzo rzadko występujące pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów).

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.

Alternatywna technologia medyczna

Produkt leczniczy Imukin nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Eksperti wskazują ocenianą technologię jako terapię dodaną na zasadzie terapii substytucyjnej/przyczynowej. Standardem pozostaje leczenie wielolekowymi schematami antybiotykoterapii oraz inne działania profilaktyczne.

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 jest 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)

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2019 r. uznano objęcie refundacją produktu leczniczego Imukin za zasadne u pacjentów z udowodnionym niedoborem IFN- γ oraz obecnością receptora dla IFN- γ .

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.

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raportach AOTMiT nr OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018.

Nie odnaleziono nowych doniesień opublikowanych po datach wyszukiwań przeprowadzonych w ww. raportach.

Dotychczasowa analiza (OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018) dotycząca ocenianej technologii uwzględniała łącznie 9 publikacji (3 odnalezione w ramach przeglądu abstraktów oraz 6 zidentyfikowanych na podstawie przeglądu referencji odnalezionych wcześniej publikacji).

Do analizy głównej włączono 7 opisów 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.

Skuteczność kliniczna

U większości z pacjentów 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. Dwóch pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia (Alangari 2010, Ulrichs 2005).

Bezpieczeństwo

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w trakcie leczenia preparatem Imukin należą: biegunki, wymioty, nudności, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT), wysypki, gorączki, bóle głowy, dreszcze, zmęczenie oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leku (dostępne są tylko doniesienia w postaci opisów przypadków).

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 190 380 PLN/QALY.

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.

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r. wydano 11 zgód na import i refundację produktu leczniczego Imukin dla 4 pacjentów. Uśredniony koszt roczny na pacjenta oszacowano na 70 462,46 zł.

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 2022 r. poz. 463, 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.

Na podstawie analizy dostępnych danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ określono, że problem zakażeń atypowymi prątkami u pacjentów z określonymi niedoborami odporności może dotyczyć 8 pacjentów rocznie.

Przyjmując powyższe, wydatki związane z importem leku Imukin oszacowano na 563 699,66 zł (scenariusz maksymalny).

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

Odnalezione wytyczne pozostają spójne z wytycznymi przedstawionymi w raportach AOTMiT nr OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018 (nie odnaleziono nowszych rekomendacji klinicznych).

Zgodnie z treścią odnalezionych dokumentów (Immune Deficiency Foundation (IDF) 2015, UpToDate 2016, 2017, 2019, Clinical Immunology Society (CSI) 2018) 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 .

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 żadnej z rekomendacji nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Imukin (interferon gamma-1b).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2104.2023.6.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego 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, 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Imukin (interferon gamma-1b) we wskazaniach: pierwotny niedobór odporności oraz określony niedobór odporności.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Imukin (interferon gamma-1b) we wskazaniach: pierwotny niedobór odporności oraz określony niedobór odporności.
2. Raport nr OT.4211.20.2023 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.