



## **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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

nr: OT.4211.20.2023

Data ukończenia: 29 listopada 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>PLC</b>	placebo
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach – <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji
<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. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</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>
<b>3. Problem zdrowotny.....</b>	<b>7</b>
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej .....	8
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.1.2. Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe .....	10
3.1.2.1. Liczebność i charakterystyka populacji.....	10
3.1.2.2. Stosowane opcje terapeutyczne w populacji docelowej .....	11
3.1.2.3. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	13
<b>4. Interwencja oceniana.....</b>	<b>14</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce .....	14
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje .....</b>	<b>22</b>
6.1. Rekomendacje kliniczne.....	22
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	23
6.3. Alternatywne technologie medyczne .....	23
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>24</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	24
7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	25
7.4. Dodatkowe informacje .....	25
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27</b>	
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła .....</b>	<b>30</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>31</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

25 września 2023 r.

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.2104.2023.6.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

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, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

*Typ zlecenia:* 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 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)

*Do finansowania 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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 września 2023 r., znak PLD.45340.2104.2023.6.KB (data wpływu do AOTMiT 25 września 2023 r.) 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), zlecił zbadanie dalszej zasadności wydawania zgody 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.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4<sup>1</sup> ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 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.

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowych wskazaniach w okresie **od stycznia 2022 do sierpnia 2023** (20 miesięcy) wydano:

- 11 zgód na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego dla
  - **4 pacjentów** na łączną liczbę
    - 478 ampułek.

Analizę przygotowano na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID).

---

<sup>1</sup> Dopuszczenie do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy, może być wydane jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy), (3) nie dopuszcza się produktów leczniczych w odniesieniu do których wydano decyzję o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięcia pozwolenia, oraz zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie i są dostępne w obrocie, (4) jak również produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu ust. 1.

### 3. Problem zdrowotny

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

- D84.8 Inne określone niedobory odporności

#### 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 patogenez

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, OT.4331.8.2017 oraz OT.4311.7.2019]

## 3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji wpłynęły dwie opinie ekspertów.

Tabela 1. Epidemiologia wg ankietowanych ekspertów

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. Sylwia Maria Kołtan</b>			
Wg informacji pozyskanych od konsultantów wojewódzkich w Polsce Imukinem leczonych jest maksymalnie <b>4 – 6 osób</b> . Brak polskiego rejestru chorób rzadkich nie pozwala na identyfikację rzeczywistej liczby chorych zdiagnozowanych lub leczonych	Obydwa niedobory odporności zaliczane są do chorób ekstremalnie rzadkich. Jeszcze rzadziej stawiane jest przyżyciowe prawidłowe rozpoznanie.  Wg Kerner i wsp. rozpowszechnienie wszystkich chorób predysponujących do wrażliwości Mendla na zakażenia mykobakteriami (od angielskiej nazwy skrót: MSMD) to <b>1 osoba na 50 000 żywych urodzeń</b> – w Polsce w 2022 roku żywych urodzeń odnotowano 305 000. Oznacza to, że z jedną z chorób zaliczanych do tej grupy mogło urodzić się 6 dzieci, z czego dwa analizowane w tej opinii niedobory stanowią tylko część chorób. W związku	Osoby z ciężkim fenotypem (dotyczy to rozpoznanych całkowitych defektów receptorów INFGR1 i 2 o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym) mogą wymagać przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W częściowych defektach receptorów oraz niedoborach INF gamma i IL12 wystarczającym leczeniem będzie podaż Imukinu w profilaktyce nawrotów choroby oraz jako uzupełniające leczenie mykobakterioz (wielolekowa terapia przeciwpłatkowa, niekiedy wieloletnia).  Trudno przy liczbach 1-2 chorych mówić o odsetkach, dlatego podaję w liczbach bezwzględnych: maksymalnie 1 osoba rocznie	Informacje uzyskane od konsultantów wojewódzkich, szacunki własne oraz dane literaturowe



Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	z powyższym należy szacować, że z rozpoznaniem niedoboru receptora dla INF gamma oraz obniżonym stężeniem IL12 rodzi się w Polsce rocznie 1-2 dzieci.	będzie wymagała wdrożenia leczenia Imukinem. Dla większości chorych jest to terapia na całe życie, więc w ciągu najbliższych 20 lat można szacować przyrost <b>1 chorego/rok</b> . Realnie rzecz biorąc, przy braku refundacji badań genetycznych rozpoznawalność obydwu niedoborów jest znikoma i jeśli nie zmieni się dostęp do badań, to przyrost rzeczywisty będzie 1 pacjent/3-5 lat.	
<b>dr Małgorzata Pac</b>			
<p>Aktualnie nie ma w Polsce rejestru wrodzonych błędów odporności/pierwotnych niedoborów odporności.</p> <p>Poniższe dane są danymi własnymi (doświadczenie IP CZD) oraz uzyskanymi z kontaktów personalnych z innymi ośrodkami.</p> <p><b>ok 2-4 pacjentów</b></p> <p>Warto podkreślić, że część chorych nie ma właściwej diagnozy.</p>	<p>W chwili obecnej nie można dokładnie określić W Polsce liczby zachorowań rocznie na oceniane jednostki chorobowe. Wynika to m.in. z następujących powodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. jest to choroba ultraradka</li> <li>2. brak świadomości wśród lekarzy POZ</li> <li>3. brak powszechnej dostępności metod diagnostycznych (ocena cytometryczna możliwa jest w kilku ośrodkach, badania genetyczne nie są refundowane, a dostępność do nich bardzo ograniczona).</li> <li>4. Nie ma rejestru wrodzonych błędów odporności/pierwotnych niedoborów odporności w Polsce.</li> </ol> <p>Zwiększenie świadomości występowania tych rzadkich wrodzonych błędów odporności oraz lepsza dostępność do diagnostyki (cytometria, badania czynnościowe oraz molekularne) wpłyną prawdopodobnie na wzrost rozpoznawalności, a tym samym konieczność leczenia.</p> <p>Bazując na dotychczasowych doświadczeniach liczbę nowych zachorowań na choroby będące przedmiotem oceny można szacować <b>na 1-3/rok</b>.</p> <p>Pod uwagę należy wziąć wyższą rozpoznawalność, a tym samym wyższą liczbę chorych po spełnieniu wymienionych wcześniej warunków.</p> <p>Dane z dostępnego piśmiennictwa określają częstość występowania defektów z grupy MSMD ogółem na <b>1:50 000 żywych urodzeń</b>.</p> <p>Z danych z pracy z września 2018 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. Immunol Cell Biol 2018 Sep 28.) od 1996 opisano 501 przypadków MSMD na świecie.</p>	<p>W przypadku zachorowań na zakażenia charakterystyczne dla omawianych defektów z grupy MSMD (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases) oraz biorąc pod uwagę dostępność metod diagnostycznych i świadomość występowania MSMD – u wszystkich zdiagnozowanych i potwierdzonych badaniem genetycznym osób.</p>	<p>Cytowane dane pochodzą z własnych doświadczeń Kliniki Immunologii IP CZD oraz informacji uzyskanych z innych ośrodków w Polsce.</p>

### 3.1.2. Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe

W uzupełnieniu do oceny wielkości populacji docelowej przeprowadzonej przez ekspertów klinicznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego. Prace prowadzono wieloetapowo,

- punktem wyjścia była baza SWIAD<sup>2</sup> dotyczącej wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10.
- Kolejnym etapem było dopasowanie danych z bazy LEK<sup>3</sup>, w której NFZ gromadzi dane dotyczące refundacji leków dostępnych w aptece na receptę.

Identyfikowano pacjentów ze sprawozdanym podczas wykonywania świadczeń rozpoznaniem głównym lub współistniejącym **D84.8 – Inne określone niedobory odporności**.

#### 3.1.2.1. Liczebność i charakterystyka populacji.

Mając na względzie obraz choroby oraz refundowane technologie medyczne w stanie klinicznym określonym jak w zleceniu populację identyfikowaną jako D84.8 zawężono o współwystępowanie rozpoznania A31. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że zarówno pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla interferonu gamma, jak i określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 i interferonu gamma: obecny receptor interferonu gamma na monocytach wiążą się z częstymi, przewlekłymi i nawracającymi zakażeniami. Eksperti również jednoznacznie wskazują na przebieg charakterystyczny z obecnością Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases czyli podwyższonym ryzykiem zakażenia prątkami innymi niż gruźlicze. Analiza klasyfikacji ICD-10 wskazała, że użyteczne może być przeszukanie rekordów pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych z D84.8, identyfikując rozpoznania A31:

- A31 – Zakażenie wywołane przez inne prątki; nie obejmuje: trąd (A30.-), gruźlica (A15-A19).
- A31.0 – Zakażenie płuc wywołane przez prątki; zakażenia wywołane przez *Mycobacterium: avium, intracellulare* [prątek Batteya], *kansasii*.
- A31.1 – Skórne zakażenia prątkowe; wrzód Buruli, zakażenie wywołane przez *Mycobacterium marinum* [M.balnei], zakażenie wywołane przez *Mycobacterium ulcerans*.
- A31.8 – Inne zakażenia prątkowe.
- A31.9 – Zakażenie prątkowe, nieokreślone; atypowe zakażenia *Mycobacterium*, mikobakterioza BNO.

Analitycy Agencji pragną podkreślić, że dane sprawozdawczo-rozliczeniowe są jednocześnie źródłem danych najwyższej jakości i wiarygodności (powszechny charakter, obligatoryjność formalno-prawna sprawozdawania rozpoznania pacjenta, funkcjonowanie mechanizmu rozliczania świadczeń w formule JGP), ale mogą wiązać się z pewnym błędem systematycznym. W przypadku chorób rzadkich rozpoznawalność może być sztucznie zaniżana. Błędy sprawozdawcze mogą generować zakres niepewności o nieznanym kierunku wnioskowania.

<sup>2</sup> Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiaad/>

<sup>3</sup> Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

**Tabela 2. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem A31 w D84.8 w podziale na lata i płeć**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
populacja D84.8	1 940	1 850	2 275	2 403	2 195	2 260	1 953	1 533	1 690
populacja A31 w D84.8	5	8	2	4	5	5	7	1	3
udział A31 w D84.8	0,26%	0,43%	0,09%	0,17%	0,23%	0,22%	0,36%	0,07%	0,18%
dynamika		+60,00%	-75,00%	+100,00%	+25,00%	0,00%	+40,00%	-85,71%	+200,00%
wsp.epi.	0,130	0,208	0,052	0,104	0,130	0,130	0,184	0,026	0,079
kobiety	3	3	1	3	1	3	2	1	2
mężczyźni	2	5	1	1	4	2	5		1

**Objaśnienia:** dynamika, roczny przyrost populacji; populacja D84.8, pacjenci rozpoznani w ramach bazy SWIAD z innym określonym niedoborem odporności; populacja A31 w D84.8, pacjenci ze stwierdzonym w ramach bazy SWIAD rozpoznaniem wskazującym na zakażenie prątkami innymi niż prątek gruźlicy wśród pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych i sprawozdanych jako pacjentów z innym określonym niedoborem odporności; udział A31 w D84.8, udział w populacji D84.8; wsp.epi., współczynnik chorobowości na 1 mln mieszkańców.

**Tabela 3. Średni wiek pacjentów z rozpoznaniem A31 w D84.8 w podziale na lata i płeć**

wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
populacja A31 w D84.8	41,77	23,88	70,50	53,50	32,08	39,14	4,08	58,00	32,65
kobiety	35,31	13,68	71,00	56,88	9,00	9,40	63,33	58,00	29,57
mężczyźni	59,00	42,58	70,00	50,13	32,74	55,67	4,03	-	47,00

**Objaśnienia:** populacja A31 w D84.8, pacjenci ze stwierdzonym w ramach bazy SWIAD rozpoznaniem wskazującym na zakażenie prątkami innymi niż prątek gruźlicy wśród pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych i sprawozdanych jako pacjentów z innym określonym niedoborem odporności

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazała, że populacja prawdopodobna (mogąca najbardziej odpowiadać populacji ujętej we wniosku) łącznie wynosi 24 pacjentów w Polsce. **Rocznie problem zakażeń atypowymi prątkami u pacjentów z określonymi niedoborami odporności może dotyczyć 1-8 pacjentów.** Dodatkowo uwagę zwraca fakt, że jest to wysoce heterogeniczna populacja, przez co z dużym prawdopodobieństwem może być to populacja nie oddająca w pełni rzeczywistych aspektów klinicznych. W niektórych latach byli diagnozowani pacjenci w wieku podeszłym w innych dzieci i młodzież.

### 3.1.2.2. Stosowane opcje terapeutyczne w populacji docelowej

W ramach świadczeń gwarantowanych przeanalizowano strukturę udzielonej refundacji w grupach pacjentów co najmniej 5 łącznie na przestrzeni ostatnich 9 lat sprawozdawczych. Pod uwagę wzięto wszystkie dane gromadzone w komunikacie SWIAD.

**Tabela 4. Świadczenia gwarantowane udzielane pacjentom z populacji A31 w D84.8**

Produkt kontraktowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
świadczenia lekarza POZ	18	19	19	19	18	19	17	16	15
świadczenia nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej	3	1	2	4	2	3	1	2	5
świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	8	8	10	11	8	8	9	6	4
świadczenia w zakresie immunologii	5	8	6	5	7	6	4	3	3
badania tomografii komputerowej (TK)	0	0	4	1	3	3	3	3	2
świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii	3	4	2	3	5	5	1	3	2
świadczenia w zakresie otolaryngologii	5	5	4	0	3	1	2	0	2
immunologia kliniczna dziecięca - hospitalizacja	1	4	4	4	1	0	1	0	1
świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym	2	2	5	6	7	3	1	2	1
świadczenia w zakresie chirurgii ogólnej	1	3	4	3	3	2	1	2	0

Populacja stanowi *de facto* serię przypadków, jednak zauważono, że znacząca część korzystała ze świadczeń w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc oraz świadczeń w zakresie immunologii klinicznej. Wnioski mają uzasadnienie w rzeczywistej praktyce klinicznej postępowania z pacjentami z populacji docelowej.

Dla populacji pacjentów ze stwierdzonym w ramach bazy SWIAD rozpoznaniem wskazującym na zakażenie prątkami innymi niż prątek gruźlicy wśród pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych i sprawozdanych jako pacjentów z innym określonym niedoborem odporności przeprowadzono analizę wykorzystania zasobów w ramach refundacji aptecznej. W tym celu przeanalizowano wszystkie zrealizowane recepty,

- kody GTIN przyporządkowano do klasy farmakoterapeutycznej
- klasę przyjęto zgodnie z przyporządkowaniem GTIN do ATC w ramach Rejestru Produktów Leczniczych<sup>4</sup> prowadzonego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych.

**Tabela 5. Stosowane opcje terapeutyczne – refundacja apteczna**

Klasa ATC	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>leki przeciwwirusowe działające ogólnie</b>	13	14	18	18	17	19	15	12	15	9
<i>w tym</i>										
<i>leki przeciwbakteryjne działające ogólnie</i>	12	14	17	17	16	18	14	11	14	9
<i>leki przeciwgrzybicze działające ogólnie</i>	2	3	7	6	4	3	4	4	3	4
<i>leki przeciwprątkowe</i>	1	2	3	2	3	2	2	3	1	1
<i>leki przeciwwirusowe działające ogólnie</i>	2	3	4	4	4	4	4	2	1	2
<b>układ oddechowy</b>	6	6	10	11	10	12	8	9	6	8
<b>przewód pokarmowy i metabolizm</b>	7	10	9	8	10	7	6	7	6	5
<b>leki hormonalne działające ogólnie, z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny</b>	7	6	3	7	5	4	4	5	5	5
<b>układ nerwowy</b>	5	7	3	1	3	4	6	2	3	5
<b>krew i układ krwiotwórczy</b>	3	1	3	3	1	3	4	5	3	4
<b>układ mięśniowo-szkieletowy</b>	7	6	3	6	6	5	5	4	4	3
<b>leki przeciwnowotworowe i wpływające na układ odpornościowy</b>	1	4	4	2	1	2	3	3	2	2
<b>układ sercowo-naczyniowy</b>	6	6	5	6	5	4	5	3	0	1
<b>narządy zmysłów</b>	1	0	0	0	1	2	2	1	1	1
<b>układ moczowo-płciowy i hormony płciowe</b>	1	3	3	3	2	3	2	2	1	0
<b>leki stosowane w dermatologii</b>	1	0	1	0	2	3	1	0	0	0
<b>leki przeciw pasożytnicze, środki owadobójcze i odstrasżające</b>	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
<b>preparaty różne</b>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Wszyscy pacjenci ze zidentyfikowanej populacji korzystali z leków przeciwwirusowych działających ogólnie w tym z leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybicznego, przeciwwirusowego oraz przeciwprątkowego. Należy zauważyć, że standardy leczenia atypowych mykobakterioz obejmują wielolekowe schematy częściowo oparte o ryfampicynę o działaniu przeciwprątkowym oraz inne typowe antybiotyki. Znaczna część pacjentów realizowała recepty na leki stosowane w obturacyjnych chorobach płuc oraz kortykosteroidy działające ogólnie.

<sup>4</sup> Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest prowadzony przez Prezesa Urzędu na podstawie art. 28 ustawy Prawo farmaceutyczne. Do Rejestru wpisane są:

- produkty lecznicze posiadające pozwolenie wydane przez Prezesa Urzędu w procedurach narodowej (NAR), wzajemnego uznania (MRP) oraz zdecentralizowanej (DCP);
- produkty lecznicze posiadające pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej (CEN);
- produkty lecznicze posiadające pozwolenie na import równoległy (IR).

<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/>

### 3.1.2.3. Aktualne wydatki płatnika publicznego

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
populacja D84.8	SWIAD	14 990,93	16 161,87	18 200,82	18 267,62	19 339,70	19 373,07	19 171,23	21 554,83	23 850,97
	LEK	1 322,10	1 775,72	1 915,79	1 816,64	1 825,89	2 062,52	1 923,55	1 732,49	1 784,97
populacja A31 w D84.8	SWIAD	35 727,43	36 609,90	20 353,14	15 703,08	34 711,07	20 417,60	52 200,29	18 756,47	21 462,87
	LEK	1 831,66	5 045,38	8 812,14	6 137,76	7 264,32	10 255,40	12 552,23	6 936,88	11 367,05

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych pod kątem identyfikacji wykorzystania zasobów, rozumianych jako rozliczona wartość świadczeń przez płatnika – wartość rozliczona refundacji świadczeń oraz kwota udzielonej refundacji bez dopłat pacjenta, wykazała, że populacja pacjentów ze stwierdzonym w ramach bazy SWIAD rozpoznaniem wskazującym na zakażenie prątkami innymi niż prątek gruźlicy wśród pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych i sprawozdanych jako pacjentów z innym określonym niedoborem odporności charakteryzuje się wyższym wykorzystaniem zasobów w porównaniu do populacji ogólnej.

Największe różnice zostały stwierdzone w roku 2020 (rok początku pandemii koronawirusa SARS-CoV-2), gdzie

- pacjenci z niedoborami odporności generowali obciążenie średnie w kwotach 19,2 tys. zł udzielanych świadczeń oraz 1,7 tys. zł udzielanej refundacji leków
- pacjenci z populacji populacja A31 w D84.8 generowali obciążenie ponad dwukrotnie wyższe w zakresie udzielanych świadczeń (52,2 tys. zł) oraz ponad sześciokrotnie wyższe średnie obciążenie w zakresie refundacji aptecznej (12,6 tys. zł).

Uwagę zwraca również fakt odwrócenia trendu w zakresie finansowania świadczeń po 2020 roku. Wcześniej obserwowano dla wszystkich lat sprawozdawczych znacznie wyższe obciążenie w populacji A31 w D84.8, w latach 2021-2022 wyższe wartości średnie odnotowano w populacji ogólnej pacjentów z innymi, określonymi niedoborami odporności. Powyższa zmiana nie znalazła odzwierciedlenia w ramach bazy refundacji aptecznej, gdzie w dalszym ciągu dostrzega się wielokrotnie wyższe obciążenie generowane w populacji pacjentów z zakażeniami prątkami atypowymi.

## 4. Interwencja oceniana

Tabela 6. Informacje dotyczące produktu leczniczego Imukin (interferon gamma-1b)

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Imukin, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml
Substancja czynna	interferon gamma-1b
Droga podania	zastrzyki podskórne
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	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)
Kod ATC	Kod ATC: L 03A B03 Grupa farmakoterapeutyczna: glikoproteiny
Zarejestrowane wskazania	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> </ul> ograniczenie zakażeń w przebiegu ciężkiej złośliwej osteoporozy (Wielka Brytania, Niemcy)
Mechanizm działania	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.
Przeciwwskazania	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.
Dodatkowe monitorowanie	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.
Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Imukin, roztwór do infuzji, ampułki á 100 µg/0,5 ml

Źródło: ChPL Imukin - Australia, ChPL Imukin – Wielka Brytania, ChPL Imukin - Niemcy

### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Tabela 7. Wcześniejsze oceny Agencji

Nr i data wydania	Opinia RP/ Rekomendacja Prezesa
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku	Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne wydawanie zgód na refundację</b> , w ramach importu docelowego, produktu leczniczego 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- $\gamma$ ); określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 (IL-12) i IFN- $\gamma$ ; obecny receptor IFN- $\gamma$ na monocytach (ICD-10: D84.8). W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniono 7 publikacji. Są to jedynie <u>opisy przypadków</u> : 6 publikacji pełnotekstowych oraz 1 abstrakt konferencyjny. Opisano w nich łącznie historię leczenia 9 pacjentów. U większości z opisanych pacjentów <u>pierwsze zakażenia diagnozowano w pierwszym roku życia</u> , 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 <u>2 z pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia</u> . Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia preparatem Imukin są biegunki, wymioty, nudności, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT), wysypki, gorączki, bóle

Nr i data wydania	Opinia RP/ Rekomendacja Prezesa
	<p>głowy, dreszcze, zmęczenie oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie odnaleziono żadnych dowodów o wyższej wiarygodności. Analizowany wniosek nie został wsparty opinią polskich ekspertów.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Głównym argumentem negatywnej oceny jest przede wszystkim <u>brak dowodów naukowych na skuteczność kliniczną ocenianego produktu leczniczego</u>. Obecność jedynie ogólnych rekomendacji trzech towarzystw naukowych (IDF, UpToDate i CSI) w zakresie stosowania leczenia substytucyjnego za pomocą IFN-<math>\gamma</math> pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami, nie stanowią wystarczającego uzasadnienia do wydawania rekomendacji przez Radę.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 110/2018 z dnia 8 listopada 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Imukin (interferon <math>\gamma</math>-1b)</b> 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).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady uważa, że dostępne dowody naukowe w niewystarczającym stopniu uzasadniają wydawanie zgód na refundację wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>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 opisanych z nich pierwsze zakażenia diagnozowano w pierwszym roku życia. Wykrycie wad genetycznych następowało zwykle po przeprowadzeniu pogłębionej diagnostyki molekularnej i dopiero wtedy podawano IFN-<math>\gamma</math>. U większości pacjentów po włączeniu do leczenia IFN-<math>\gamma</math> następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego. 2 z 9 pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia. Wnioskowanie na podstawie wspomnianych powyżej publikacji jest jednak ograniczone, z uwagi na jakość dowodów oraz niewielką liczbę pacjentów u których zastosowano omawianą terapię. Brak jakichkolwiek badań z grupą kontrolną uniemożliwia pełne wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z ocenianymi wskazaniami zalecane jest leczenie substytucyjne za pomocą IFN-<math>\gamma</math>. Należy mieć na uwadze, że wytyczne zostały wydane na podstawie opisów przypadków przedstawionych w ramach analizy klinicznej pomimo ich niskiej jakości.</p> <p>Rekomendacja ta jest zbieżna z Rekomendacją nr 78/2014, gdzie Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Imukin u pacjentów z wrodzonym niedoborem odporności.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne wydawanie zgód na refundację leku Imukin (interferon gamma-1b)</b> roztwór do infuzji, ampułki á 100 <math>\mu</math>g/0,5 ml, we wskazaniach: pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla interferonu gamma (IFN-<math>\gamma</math>); określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 (IL-12) i IFN-<math>\gamma</math>; obecny receptor IFN-<math>\gamma</math> na monocytach (ICD-10: D84.8), <b>pod warunkami: udowodnionego niedoboru IFN-<math>\gamma</math>; obecności receptora dla IFN-<math>\gamma</math>.</b></p> <p>Kontynuacja finansowania importu docelowego leku winna być uzależniona od efektywności klinicznej leczenia u konkretnego pacjenta, ocenionej nie później niż po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii.</p> <p>W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach, w dniu 18.04.2019 r. wykonano wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Pomimo braku dobrej jakości dowodów naukowych, <u>wobec pozytywnych opinii ekspertów klinicznych i ultra-rzadkiego charakteru choroby</u>, Rada uznaje za zasadne podjęcie próby terapii z ograniczeniami wskazanymi powyżej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Imukin (interferon <math>\gamma</math>-1b)</b> 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), <b>u pacjentów z udowodnionym niedoborem IFN-<math>\gamma</math> oraz obecnością receptora dla IFN-<math>\gamma</math>.</b></p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady uważa, że <u>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-<math>\gamma</math> oraz obecnością receptora dla IFN-<math>\gamma</math>.</u></p> <p>Należy jednak wskazać, że wciąż <u>brakuje wysokiej jakości dowodów naukowych</u> oceniających efektywność wnioskowanej technologii medycznej, co wynika z ultra rzadkiego charakteru choroby jaką stanowią niedobory odporności objęte zleceniem Ministra Zdrowia.</p> <p>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-<math>\gamma</math>. U większości</p>

Nr i data wydania	Opinia RP/ Rekomendacja Prezesa
	<p>pacjentów po włączeniu do leczenia IFN-<math>\gamma</math> następowała poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego. 2 z 9 pacjentów zmarło pomimo prowadzonego leczenia.</p> <p>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 wojewódzkich konsultantów w dziedzinie immunologii klinicznej.</p> <p>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.</p> <p>Powyższe wnioskowanie znajduje potwierdzenie w odnalezionych wytycznych klinicznych. Wskazują one, że u pacjentów z ocenianymi wskazaniami zalecane jest leczenie substytucyjne za pomocą IFN-<math>\gamma</math>. Ponadto podawanie IFN-<math>\gamma</math> nie jest zalecane w przypadku pacjentów homozygotycznych z recesywnymi mutacjami genów dla receptorów IFN-<math>\gamma</math>, które skutkują całkowitym brakiem receptorów dla IFN-<math>\gamma</math>.</p>



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

### prof. Sylwia Maria Kołtan

W chwili obecnej chorzy zdiagnozowani (kilka osób w Polsce) są prowadzeni na Imukinie, jako profilaktyce zakażeń wywoływanych przez prątki. Osoby z aktywnym zakażeniem są leczeni z użyciem **wielolekowej terapii przeciwprątkowej oraz Imukinu**, co istotnie zwiększa ich szanse na wyleczenie choroby i przeżycie.

Najważniejszym problemem jest wczesna diagnoza poprzez zwiększenie wiedzy na temat niedoborów odporności w ogóle oraz dostęp do specjalistycznych zaawansowanych technologii diagnostycznych, w tym refundowanych wysokoprzepustowych badań genetycznych. Przeprowadzenie takiej diagnostyki u chorych z rodzinnym występowaniem mykobakterioz, chorób wywołanych przez mykobakterie oportunistyczne, w tym prątek szczepionkowy BCG, pozwoliłoby na relatywnie wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia i/lub profilaktyki Imukinem, co najpewniej uchroniłoby pacjentów przed kolejnym, zazwyczaj śmiertelnym zachorowaniem. Pacjenci muszą mieć zapewniony dostęp do Imukinu w leczeniu albo profilaktyce, bo samo rozpoznanie choroby to za mało.

Przeszczepienie szpiku w chwili obecnej jest zarezerwowane dla wybranej grupy chorych z MSMD o najcięższym fenotypie, gdzie obok zakażeń mykobakteriami chorzy narażeni są na inne zagrażające życiu zdarzenia medyczne. Spośród defektów osi INF gamma - IL12 wskazaniem do przeszczepienia komórek krwiotwórczych może być rozpoznanie całkowitego defektu receptora dla interferonu gamma typu 1 i 2, dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. W takiej sytuacji lepszą opcją może być przeszczepienie szpiku. Imukin może być pomocny w okresie przed przeszczepieniem i do czasu rekonstrukcji po przeszczepieniu. Aktualnie Imukin jest dostępny dla pacjentów w ramach importu docelowego i byłoby dramatem pozbawienia ich takiej opcji.

Ekspert doprecyzował, że do leczenia interferonem gamma 1b powinni być kwalifikowani pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności – niedobór receptora dla interferonu gamma, określonym niedoborem odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 i interferonu gamma: obecny receptor interferonu gamma na monocytach. Przy jednoczesnym wykluczeniu innych niedoborów odporności. Uznano, że przy kwalifikacji do leczenia należy wykonać następujące oznaczenia:

- parametry antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI;
- podstawowe badania: morfologia, badania biochemiczne, wykładniki stanu zapalnego;
- podstawowe badania immunologiczne (proteinoqram, IgG, A, M, podklasy IgG1-4, subpopulacje limfocytów, odpowiedź limfocytów na mitogeny);
- ocena osi INF gamma – IL12 (stężenie INF gamma, IL12, badania czynnościowe, jeśli będą możliwe do wykonania, ekspresja receptorów INF gamma i IL12 w badaniu cytometrycznym, inne);
- wysokoprzepustowe badania genetyczne w przypadku wystąpienia MSMD po raz pierwszy w rodzinie, sekwencjonowanie metodą Sangera w rodzinach obarczonych defektem najlepiej zaraz po urodzeniu (wykluczenie lub potwierdzenie defektu);
- badania potwierdzające zakażenie Mykobakteriami (badania mikrobiologiczne, metodą PCR, inne wszelkich możliwych pozyskanych materiałów biologicznych – np. BAL, wycinki hist-pat, wysięki stawowe, popłuczyny z żołądka)

#### UWAGA:

mało przydatne wyniki badań typu próba tuberkulinowa, testu typu IGRA – ujemny wynik nie wyklucza gruźlicy ani innej mykobakteriozy). Wykluczenie zakażeń o innej etiologii.

- Badania oceniające lokalizacją zmian: PET CT lub PET MRI (warunek – refundacja w tym wskazaniu), inne adekwatne badania obrazowe (TK, MRI, USG, RTG) w zależności od wskazań;
- bronchoskopia z BAL w razie wskazań.

Monitorowanie leczenia powinno być prowadzone jako wizyty kontrolne 1 x/miesiąc przez 3-6 miesięcy (w zależności od stanu pacjenta), potem przy stabilnym stanie wizyty osobiste: 1 x/6-12 mies., teleporady celem wystawienia zapotrzebowania na Imukin 1 x 3 miesiące). W razie braku możliwości wystawienia zapotrzebowania na lek w ramach teleporady wizyty osobiste będą konieczne co 3 miesiące. W czasie wizyt:

- ocena stanu klinicznego, podstawowych badań,
  - w tym wykładników stanu zapalnego (morfologia z rozmazem, ALT, kreatynina, CRP, LDH, inne w zależności od wskazań i stanu pacjenta;
- badania obrazowe oceniające narządy zajęte w procesie chorobowym (PET CT, HRCT, MRI, USG, RTG, scyntygrafia – w zależności od wskazań).

Czas leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Imukin: do końca życia; do czasu wprowadzenia/odkrycia/wdrożenia nowych, lepszych terapii. W chwili obecnej trudno ocenić.

Dodatkowo eksperta zgłasza, że kryterium wyłączenia pacjenta z dalszego leczenia stanowią:

- brak tolerancji leku,
- brak współpracy z pacjentem/opiekunem prawnym,
- brak skuteczności leczenia.

### Opis doświadczeń własnych – polska praktyka kliniczna

Jako lekarz prowadzący chorego z częściowym defektem receptora typu 1 dla INF gamma nie mam żadnych wątpliwości, dotyczących zastosowania Imukinu w tym wskazaniu. Moim zdaniem lek uratował pacjentowi życie, kiedy w wieku 13 l. zachorował na mykobakteriozę wywołaną *M. avium* (wtedy nie miał jeszcze zdiagnozowanego niedoboru odporności).

Niemal roczna terapia wieloma lekami przeciwprątkowymi nie przynosiła efektu – chłopiec miał kilkanaście zabiegów operacyjnych, celem oczyszczenia ropni, usunięcia zakażonej ziarniny, był bliski śmierci.

Dopiero wprowadzenie Imukinu do terapii spowodowało przełom w leczeniu – w ciągu kilku kolejnych miesięcy udało się dziecko wyleczyć.

Obecnie pacjent ma 25 lat, przyjmuje Imukin profilaktycznie, ukończył studia, jest aktywnym zawodowo człowiekiem, dobrze funkcjonującym w społeczeństwie.

Jego mama z tym samym defektem genetycznym w dzieciństwie była 2 lata leczona z powodu gruźlicy płuc i kości. Szczęśliwie pierwsze zakażenie przeżyła. Drugie zakażenie w wieku 42 lat, wywołane przez *Mycobacterium avium*, rozpoznane po niemal 2 latach dociekań diagnostycznych, zakończyło się zgonem pacjentki. Nadmienię, że chora w ciągu tych 2 lat była leczona z powodu tocznia układowego oraz choroby nowotworowej, których de facto nie miała. Gdyby nie rozpoznanie u syna, zmarłaby bez prawidłowej diagnozy i taki los dotyczy większości chorych z defektami odporności.

Trudno odnosić się do dużych grup chorych, jeśli w Polsce zdiagnozowanych chorych jest mniej niż 6-8, a wiedza dotycząca tych ekstremalnie rzadkich niedoborów odporności oparta jest wyłącznie na opisach przypadków.

### dr Małgorzata Pac

**Wielolekowe leczenie antybiotykami p/prątkowymi jest leczeniem niezależnym od stosowania interferonu gamma-1b** w analizowanych jednostkach chorobowych. Pamiętać należy, że w świetle dostępnych danych literaturowych oraz doświadczeń własnych terapia wielolekowa p/prątkowa nie gwarantuje powrotu do zdrowia i wyleczenia zakażenia. Interferon gamma-1b jest możliwy do zastosowania w leczeniu w/w chorób wyłącznie w ramach importu docelowego. Stanowi on zarówno element terapii jak i postępowania profilaktycznego. Świadczą o tym doświadczenia własne, jak i dostępne publikacje.

W Polsce zdiagnozowanych jest niewielu chorych z omawianymi defektami. Może to wynikać z braku świadomości lekarzy rodzinnych i innych specjalistów co do możliwości takiego rozpoznania. Kolejny problem stanowi ograniczony do kilku ośrodków immunologicznych dostęp do badań cytometrycznych, rolę odgrywa również doświadczenie w interpretacji wyników (np. obecność ekspresji receptora INFGR1 nie wyklucza rozpoznania defektu), ale przede wszystkim brak możliwości wykonania badań genetycznych i funkcyjnych. Podobnie jak w wielu innych wrodzonych błędach odporności/pierwotnych niedoborach odporności kluczową rolę odgrywa wczesna diagnostyka. W przypadku grupy chorób z MSMD istotne znaczenie ma obciążony wywiad rodzinny – występowanie zakażeń prątkami szczepionkowymi i/lub środowiskowymi, nawet o małej wirulencji, ale o ciężkim przebiegu.

Istotną sprawą jest dostęp do terapii i profilaktyki interferonem gamma-1b dla chorych z rozpoznaniem analizowanych defektów lub ich uzasadnionym podejrzeniem (występowanie rodzinne). Idealnym rozwiązaniem jest wdrożenie wczesnej (w chwili obecnej dotyczy to osób z rodzinnym obciążeniem) i skutecznej diagnostyki, odroczenie szczepień przeciw gruźlicy do czasu wykluczenia defektu oraz wdrożenie profilaktyki interferonem gamma-1b w przypadku jego potwierdzenia. Terapia IFN- $\gamma$  może przywrócić funkcję makrofagów i zapewnić lepszą kontrolę zakażeń wywołanych przez różne prątki nie gruźlicze u pacjentów z MSMD, co wydaje się szczególnie poprawiać rokowanie u pacjentów z niedoborem IL-12R $\beta$ 1 i IFNGR1B AD. Leczenie interferonem gamma-1b jest nieskuteczne przy braku funkcjonalnych receptorów powierzchniowych w całkowitym niedoborze IFN- $\gamma$ R1 i IFN- $\gamma$ R2 dziedziczającym się w sposób autosomalny recesywny (IFNGR1B AR, IFNGR2B AR).

### Opis doświadczeń własnych – polska praktyka kliniczna

W Klinice Immunologii IP CZD interferon gamma-1b jest stosowany od ponad 15 lat. Po raz pierwszy lek został włączony u 3 dzieci:

1. U około 8-miesięcznej dziewczynki z niedoborem receptora dla IL-12 i uogólnionym zakażeniem prątkiem szczepionkowym, leczonej wielolekowo lekami p/prątkowymi - nieskutecznie również w innych ośrodkach.

Włączenie interferonu gamma-1b w roku 2003 spowodowało znaczną poprawę stanu dziecka i regresję choroby.

Jednak po odstawieniu interferonu gamma-1b, a następnie leków p/prątkowych w miejscu zamieszkania i braku kontroli w ośrodku immunologicznym, obserwowano uogólnione ciężkie zakażenie obejmujące wiele układów i narządów (prawdopodobnie prątkiem środowiskowym z prawdopodobnym nadkażeniem bakteryjnym) oraz zgon dziecka.

2. U 15-letniego chłopca z rozpoznaniem częściowego defektu receptora 1 dla interferonu gamma-1b: w roku 2013. Pacjent przeżył w okresie niemowlęcym zakażenie prątkiem szczepionkowym BCG, a w wieku 14-15 lat rozwinął ciężkie zakażenie uogólnione wywołane *Mycobacterium avium*, z zajęciem kości, tkanek miękkich, narządów.

Wielolekowa terapia p/gruźlicza nie przynosiła oczekiwanych efektów i do leczenia włączono Imukin.

Warto nadmienić, że matka chorego miała podobny profil zachorowań, tj. gruźlicę w okresie wczesnego dzieciństwa (prawdopodobnie zakażenie prątkiem szczepionkowym BCG), a równolegle z synem – zapalenie kości o etiologii *M. avium*, rozpoznane i leczone początkowo jako sarcoma.

Po uzyskaniu badań bakteriologicznych wskazujących na zakażenie *M. avium*, pomimo włączonego leczenia lekami p/gruźliczymi – matka chłopca zmarła.

Na podstawie badania genetycznego z uzyskanego przed zgonem materiału biologicznego od matki potwierdzono defekt receptora 1 dla interferonu gamma (IFNGR1), podobnie jak u pacjenta Kliniki Immunologii.

Obecnie pacjent pozostaje pod opieką ośrodka w Bydgoszczy, kontynuując leczenie interferonem gamma-1b z dobrym efektem.

3. w 2015 u blisko 6-letniej dziewczynki, u której rozpoznano zakażenie szczepionkowym prątkiem gruźlicy w okresie niemowlęcym (około 3-4 miesiąca życia) o bardzo ciężkim, uogólnionym przebiegu z zajęciem węzłów chłonnych, płuc, kości, tkanek miękkich.

W leczeniu stosowano długotrwałą wielolekową antybiotykoterapię oraz leczenie chirurgiczne (nacięcie ropni pachy lewej). Proces terapeutyczny trwał kilkanaście miesięcy i obarczony był powikłaniami.

Po kilku latach od zakończenia antybiotykoterapii p/gruźliczej (w wieku niespełna 6 lat) rozpoznano bardzo szybko postępujące, zagrażające życiu uogólnione zakażenie prątkiem *Mycobacterium avium* o bardzo ciężkim przebiegu, z zajęciem oskrzeli i płuc, tkanek miękkich (z wytworzeniem przetok), oraz kości.

Wobec braku skuteczności standardowej wielolekowej terapii p/prątkowej zdecydowano o włączeniu interferonu gamma-1b (Imukin).

Skojarzenie leczenia antybiotykami oraz Imukinem pozwoliło na uzyskanie poprawy klinicznej, w tym ustąpienie zmian w płucach, kościach oraz stopniowe odstawienie antybiotykoterapii. Od tego czasu kontynuowana jest terapia Imukinem, początkowo 3x/tydzień, obecnie 2x/tydzień.

Nie obserwuje się działań ubocznych.

Wymienione wyżej przypadki wskazują na zasadność terapii interferonem gamma-1b w poddawanych ocenie rozpoznaniach: niedobór receptora dla interferonu gamma i niedobór receptora dla interleukiny 12. W dwóch ostatnich przypadkach badanie cytometryczne wykazało obecność receptora 1 dla IFNG. Potwierdzenie defektu uzyskano na podstawie badania genetycznego. Badania genetyczne w/w chorych wykonane zostały w Paryżu dzięki uprzejmości prof. J.L. Casanova.

Ekspert wskazała, że pacjenci będący kandydatami do terapii interferonem gamma-1b spełniają kryteria:

- rozpoznanie wrodzonego błędu odporności (niedobór receptora dla interferonu gamma; określony niedobór odporności – obniżone stężenie interleukiny 12 i interferonu gamma: obecny receptor interferonu gamma na monocytach) z potwierdzonym defektem genetycznym,
- wykluczenie innych niedoborów odporności z wyższą podatnością na zakażenia *Mycobacterium*.

Przy kwalifikacji do leczenia należy wykonać następujące badania/testy:

- badanie cytometryczne z:
  - oceną subpopulacji limfocytów T, B, NK,
  - oceną ekspresji receptorów oraz fluorescencji;
- ocena stężenia głównych klas immunoglobulin G, A, M, E i podklas IgG – w zależności od wskazań;
- ocena stężenia składowych dopełniacza C3, C4;
- ocena stężenia interferonu gamma i interleukiny 12 w surowicy krwi oraz badania czynnościowe – w zależności od możliwości;
- test limfoproliferacyjny stymulowany PHA;
- morfologia krwi z rozmazem;
- ocena funkcji wątroby:
  - poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT),
  - aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),
  - fosfatazy alkalicznej (ALP),
  - gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP),
  - triglicerydów (TG);
- ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny w surowicy, ocena GFR;
- poziom białka C-reaktywnego (CRP);
- poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH);

- ocena wzrostu, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi;
- badania obrazowe płuc, jamy brzusznej, kości i innych układów/narządów: RTG, USG, CT, MRI, PET CT – w zależności od wskazań/stanu klinicznego;
- badania w kierunku zakażenia Mycobacterium – preparat bezpośredni, posiew, badanie molekularne – w zależności od wskazań;
- wykluczenie zakażeń wirusowych CMV, EBV, HIV, HBV, HCV.

Monitorowanie leczenia powinno uwzględniać wizyty kontrolne z oceną kliniczną 1x/miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie 1x/6 miesięcy, kontrolę badań laboratoryjnych jw., z oceną morfologia z rozmazem, ALT, AST, GGTP, LDH, TG. Kontrola kliniczna 1x/miesiąc przez 3 miesiące, następnie 1x/6 miesięcy. Kontrolne badania obrazowe płuc – rekomendowane HRCT 1x/2-3 lata przy braku objawów zakażenia, USG jamy brzusznej 1x/3 m-ce, pozostałe (np. scyntygrafia kości, biopsje) – wg wskazań klinicznych.

Czas leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Imukin: nieokreślony.

Dodatkowo eksperta zgłasza, że kryterium wyłączenia pacjenta z dalszego leczenia stanowią:

- brak współpracy z pacjentem;
- wycofanie zgody przez pacjenta;
- nietolerancja i/lub wystąpienie ciężkich powikłań;
- brak efektów terapeutycznych.

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania rekomendacji klinicznych zaktualizowano przeglądy przedstawione w opracowaniach OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018, dot. odpowiednio importu docelowego Imukin w tożsamych wskazaniach. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono 27 listopada 2023 r. 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/stowarzyszeń 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).

W ramach poprzednich opracowań opisano pięć dokumentów z rekomendacjami klinicznymi.

- Odnaleziono: IDF 2015, UpToDate 2016, 2017 i 2019 oraz CSI.
- W żadnej z nich nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin.
- U pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami stosuje się leczenie substytucyjne za pomocą IFN- $\gamma$ .
- 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- $\gamma$ .

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących ocenianych wskazań.

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego w opracowaniach OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018, dot. odpowiednio importu docelowego Imukin w tożsamych wskazaniach nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono w dniu 27 listopada 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Imukin oraz interferone-gamma-1b.

Przeszukano następujące źródła:

- 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.

Ponownie nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

W związku z faktem, że ankietowani eksperci jednoznacznie identyfikują ocenianą technologię jako terapię dodaną na zasadzie terapii substytucyjnej/przyczynowej brak jest alternatywnych technologii medycznych. Standardem pozostaje leczenie wielolekowymi schematami antybiotykoterapii oraz inne działania profilaktyczne.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W związku z faktem, że niniejsze opracowanie stanowi aktualizację i uzupełnienie poprzednich opracowań, wykorzystano podejście analityków Agencji przedstawione w opracowaniach OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących interferonu gamma-1b we wskazaniach pierwotny niedobór odporności – niedobór receptora dla IFN- $\gamma$  oraz określony niedobór odporności – obniżone stężenie IL-12 i IFN- $\gamma$ : obecny receptor IFN- $\gamma$  na monocytach (ICD-10: D84.8), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27 listopada 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja (P)</b>	<p>pierwotny niedobór odporności,</p> <p>wrażliwość typu Mendla na zakażenie prątkami (ang: Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD),</p> <p>obniżone stężenie IL-12 i IFN-<math>\gamma</math>:</p>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Interwencja (I)</b>	Imukin/ IFN- $\gamma$ -1b	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator (C)</b>	Nie ograniczono.	Nie określono.
<b>Punkty końcowe (O)</b>	Nie ograniczono.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Rodzaj badania (S)</b>	badania kliniczne pierwotne i wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Inne</b>	<p>publikacje w pełnym tekście,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<p>publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach raportów OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018 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.

Do niniejszej analizy nie włączono nowych doniesień ze względu na niespełnienie kryteriów. Należy jednak zwrócić uwagę na polskie doświadczenia ankietowanych ekspertów przedstawionych w rozdziale **5 Opinie ekspertów klinicznych**.

### 7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach podsumowania raportów OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018 wskazano, że 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.

Do niniejszej analizy nie włączono nowych doniesień ze względu na niespełnienie kryteriów. Należy jednak zwrócić uwagę na polskie doświadczenia ankietowanych ekspertów przedstawionych w rozdziale **5 Opinie ekspertów klinicznych**.

### 7.4. Dodatkowe informacje

#### Informacje na podstawie ChPL

##### 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 i 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 ( $50 \mu\text{g}$ )/ $\text{m}^2$ /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 obniżać 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.

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

Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowych wskazaniach w okresie od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r. wydano 11 zgód na refundację produktu leczniczego Imukin w ramach importu docelowego dla 4 pacjentów na łączną liczbę 478 ampułek.

W ramach opracowań OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018 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.

Zgodnie z danymi MZ szacunkowa cena ww. produktu leczniczego wynosi 982,74 zł za 1 ampułkę. Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z września 2023 r. Lek sprowadzany w ramach importu docelowego jest wydawany pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Przy takiej cenie wydatki NFZ związane z refundacją leku Imukin w okresie od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r wyniosły 469 749,72 zł, a dopłata pacjentów 1 529,60 zł. W kolejnych latach można spodziewać się wydatków na podobnym poziomie.

W ramach niniejszego opracowania przyjęto oszacowania populacji docelowej przeprowadzone w oparciu o analizę danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ. Rocznie problem zakażeń atypowymi prątkami u pacjentów z określonymi niedoborami odporności może dotyczyć 1 8 pacjentów.

Mając na uwadze dane NFZ przyjęto średni roczny koszt leczenia na poziomie 70 462,46 zł. W wariantcie minimalnym będzie to 70 462,46 zł, a w maksymalnym 563 699,66 zł rocznie.

**Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet**

Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
1	4	8
70 462,46 zł	281 849,83 zł	563 699,66 zł

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 25 września 2023 r., znak PLD.45340.2104.2023.6.KB (data wpływu do AOTMiT 25 września 2023 r.) 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), zlecił zbadanie dalszej zasadności wydawania zgody 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.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974 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. Wszystkie zgody wydane w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta.

### Problem zdrowotny

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: 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- $\gamma$  i IL-12. 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.

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.

U pacjentów bez rozwiniętego zakażenia stosowane jest substytucyjne leczenie IFN- $\gamma$ , w celu wzmocnienia układu odpornościowego. Rokowanie jest złe, przy czym większość chorych umiera przed ukończeniem 10. r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

W związku z faktem, że ankietowani eksperci jednoznacznie identyfikują ocenianą technologię jako terapię dodaną na zasadzie terapii substytucyjnej/przyczynowej brak jest alternatywnych technologii medycznych. Standardem pozostaje leczenie wielolekowymi schematami antybiotykoterapii oraz inne działania profilaktyczne.

### Rekomendacje kliniczne

W ramach poprzednich opracowań opisano pięć dokumentów z rekomendacjami klinicznymi.

- Odnaleziono: IDF 2015, UpToDate 2016, 2017 i 2019 oraz CSI.
- W żadnej z nich nie wymieniono bezpośrednio produktu leczniczego Imukin.
- U pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami stosuje się leczenie substytucyjne za pomocą IFN- $\gamma$ .
- 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- $\gamma$ .

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących ocenianych wskazań.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego w opracowaniach OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018, dot. odpowiednio importu docelowego Imukin w tożsamych wskazaniach nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Ponownie nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

### **Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**

W ramach podsumowania raportów OT.4311.7.2019 i OT.4311.34.2018 wskazano, że 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.

Do niniejszej analizy nie włączono nowych doniesień ze względu na niespełnienie kryteriów. Należy jednak zwrócić uwagę na polskie doświadczenia ankietowanych ekspertów

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

Wydatki NFZ związane z refundacją leku Imukin w okresie od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r. wyniosły 469 749,72 zł, a dopłata pacjentów 1 529,60 zł.

W wariantcie minimalnym koszty roczne sprowadzania interferonu gamma-1b na jednego pacjenta wynoszą 70 462,46 zł. Zgodnie z dotychczasową praktyką zgody wydawane są na 4 pacjentów, łączny wpływ na budżet wynosi 281 849,83 zł. Na podstawie danych NFZ maksymalną populację roczną oszacowano na 8 pacjentów, co wiązałoby się łącznym kosztem 563 699,66 zł.

## 10. Źródła

### Pozostałe publikacje

- Alangari 2010** 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. 691956
- Altare 1998** 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
- Gokturk 2016** 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
- Remiszewski 2005** 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
- Rosenzweig 2006** 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
- Ulrichs 2005** 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
- Venegas-Montoya 2017** 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)

## 11. Załączniki

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2023 r.)

Nr	Kwerenda
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])))) OR ((((((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]))
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]))
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]
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]
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]))
6	Search (Interleukin 12[Title/Abstract] OR Interleukin-12[Title/Abstract]
7	Search Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor[Title/Abstract]
8	Search ((IL-12[Title/Abstract] OR IL 12[Title/Abstract] OR IL12[Title/Abstract]
9	Search Natural Killer Cell Stimulatory Factor[Title/Abstract]
10	Search "Interleukin-12"[Mesh]
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]))
12	Search ((receptor[Title/Abstract] OR antigen[Title/Abstract] OR protein[Title/Abstract]
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]
14	Search interferon gamma receptor[Title/Abstract]
15	Search "interferon gamma receptor" [Supplementary Concept]
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 (((ib[Title/Abstract] OR Ib[Title/Abstract])) AND ((interferon gamma[Title/Abstract] OR interferon-gamma[Title/Abstract])))) OR "interferon gamma-1b"[Supplementary Concept]

Tabela 11. Strategia wyszukiwania – EmBase (OVID) – 27.11.2023 r.

Numer	Zapytanie
1.	exp gamma1b interferon/
2.	actimmune.ab,kw,ti.
3.	fiblaferon i.ab,kw,ti.
4.	gamma 1b interferon.ab,kw,ti.
5.	immukin.ab,kw,ti.
6.	immukine.ab,kw,ti.
7.	imufor.ab,kw,ti.
8.	imukin.ab,kw,ti.
9.	interferon gamma 1b.ab,kw,ti.
10.	interferon gamma1b.ab,kw,ti.
11.	natural fibroblast.ab,kw,ti.
12.	rifn gamma-1b.ab,kw,ti.
13.	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14.	1 or 13
15.	exp gamma interferon receptor/
16.	IFN-gamma.ab,kw,ti.
17.	cd119.ab,kw,ti.
18.	CDw119.ab,kw,ti.
19.	IFNGR.ab,kw,ti.
20.	lfgr.ab,kw,ti.
21.	lfngr.ab,kw,ti.
22.	gamma interferon.ab,kw,ti.
23.	interferon gamma.ab,kw,ti.
24.	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25.	receptor.ab,kw,ti.
26.	antigen.ab,kw,ti.
27.	protein.ab,kw,ti.
28.	25 or 26 or 27
29.	24 and 28
30.	15 or 29
31.	exp interleukin 11 receptor alpha/ or interleukin 12/
32.	cytotoxic lymphocyte maturation factor.ab,kw,ti.
33.	natural killer cell stimulatory factor.ab,kw,ti.
34.	clmf.ab,kw,ti.
35.	nksf.ab,kw,ti.
36.	IL-12.ab,kw,ti.
37.	IL12.ab,kw,ti.
38.	Interleukin-12.ab,kw,ti.
39.	Interleukin12.ab,kw,ti.
40.	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41.	31 or 40
42.	30 or 41
43.	14 and 42



Tabela 12. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library – 27.11.2023 r.

Numer	Zapytanie
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)
2.	(immukine):ti,ab,kw OR (imufor):ti,ab,kw OR (interferon gamma 1b):ti,ab,kw OR (interferon gamma1b):ti,ab,kw OR (natural fibroblast):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	(rifn gamma-1b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4.	#1 OR #2 OR #3
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)
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)
7.	#5 OR #6
8.	(receptor):ti,ab,kw OR (antigen):ti,ab,kw OR (protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9.	#7 AND #8
10.	MeSH descriptor: [Interleukin-12] explode all trees
11.	(interleukin 12):ti,ab,kw OR (interleukin-12):ti,ab,kw OR (interleukin12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12.	(IL-12):ti,ab,kw OR (IL 12):ti,ab,kw OR (IL12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
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)
14.	#11 OR #12 OR #13
15.	#10 OR #14
16.	#15 OR #9
17.	#16 AND #4