



Rekomendacja nr 63/2018

z dnia 19 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Gammalon (aminobutyric acid) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Gammalon (aminobutyric acid) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że ze względu na brak dostępnych wytycznych klinicznych oraz dowodów naukowych, niezasadne jest finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Nie odnaleziono również wytycznych klinicznych i refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania kwasu gamma-aminomasłowego we wnioskowanych interwencjach.

Produkt Gammalon jest aktualnie zarejestrowany w Japonii, jednak jego wskazania rejestracyjne nie pokrywają się z wnioskowanymi.

W toku analizy otrzymano 4 opinie ekspertów z czego trzech wypowiedziało się negatywnie na temat finansowania preparatu ze środków publicznych, ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność. Jeden z ekspertów wskazywał na brak innych preparatów o podobnym działaniu, lecz nie wypowiedział się jednoznacznie pozytywnie na temat wnioskowanej technologii.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2015 – 2016 oraz do marca 2018 roku sprowadzono łącznie 35 opakowań produktu leczniczego Gammalon dla 6 pacjentów ze zdiagnozowanymi jednostkami chorobowymi wymienionymi we wniosku. Jednocześnie nie wydano żadnej zgody na refundację sprowadzonych opakowań.

Wnioskowany produkt leczniczy był już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach autyzm oraz rozwój psychoruchowy, i uzyskał negatywną Rekomendację Prezesa AOTM nr 112/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 roku.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Gammalon (aminobutyric acid) kapsułki á 150 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Autyzm

Autyzm jest klasyfikowany jako jedno z całościowych zaburzeń rozwojowych. Jest chorobą neurologiczną charakteryzującą się upośledzeniem interakcji społecznych, umiejętności komunikacyjnych oraz obecnością powtarzalnych i stereotypowych wzorów zachowań, zainteresowań i działań.

Autyzm jest stosunkowo jednolitą jednostką chorobową, a mniej ciężkie warianty choroby często nie spełniają wszystkich kryteriów niezbędnych do rozpoznania autyzmu. Niewielki odsetek chorych może mieć wybiórcze zdolności, takie jak np. umiejętność liczenia w pamięci, zdolności rysunkowe.

Dziecięce zaburzenie dezintegracyjne charakteryzuje się typowym rozwojem dziecka do wieku co najmniej 2 lat, po którym następuje regresja w co najmniej dwóch z trzech obszarów: kontakty społeczne, komunikacja i zachowanie (charakteryzujące się obsesyjnymi zainteresowaniami lub zachowaniami powtarzalnymi).

Wczesne objawy sugerujące autyzm to brak kierowania przez dziecko wzroku na inne osoby, reakcji na własne imię, wskazywania, pokazywania i podawania przedmiotów, reakcji na głośne dźwięki.

Rozpoznanie opiera się na obserwacji dziecka i szczegółowym wywiadzie od rodziców. Proces diagnostyczny jest wieloetapowy i długi (ok. 3 m-cy), wymaga wielodyscyplinarnego zespołu doświadczonych specjalistów (psychiatra, psycholog), badań psychologicznych, oceny poziomu inteligencji, czasami innych badań dodatkowych (słuch, badanie neurologiczne, EEG).

Tylko 10-18% osób z rozpoznaniem w dzieciństwie autyzmem funkcjonuje samodzielnie, jednak nadal mogą one mieć problemy w interakcjach społecznych i może je cechować ograniczony repertuar zainteresowań i aktywności. Od 14,5% do 23% dzieci nie jest w stanie posługiwać się mową. Korzystnymi czynnikami rokowniczymi są: nieobecność upośledzenia umysłowego, a przede wszystkim wysoka inteligencja; nieobecność współistniejących chorób somatycznych, np. padaczki; wystąpienie objawów w późniejszym wieku.

Afazja ruchowa i czuciowa

Afazja (w lżejszej postaci dysfazja) oznacza zaburzenie zdolności językowych zarówno pod względem tworzenia wypowiedzi, jak i ich rozumienia. W zespole afazji występują także zaburzenia czytania (aleksja) i pisanie (agrafia). Przyczyną zaburzeń jest uszkodzenie struktur mózgu odpowiedzialnych za funkcje językowe, znajdujących się w lewej półkuli u większości osób praworęcznych i leworęcznych. Do postaci afazji m. in. należy: afazja ruchowa (motoryczna) i afazja czuciowa (sensoryczna, recepcyjna).

U dzieci zaburzenie to występuje niezwykle rzadko, a jego przyczyną mogą być przebyte urazy czaszkowo-mózgowe, zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych oraz stany po operacjach guzów mózgu. Niektóre formy opóźnienia rozwoju mowy mogą mieć symptomy afazji lub – według innej terminologii – dysfazji czuciowej, ruchowej lub mieszanej. W takim przypadku konieczne jest potwierdzenie, że stwierdzane zaburzenia mowy mają charakter mózgowy.

Afazja ruchowa (motoryczna) polega na całkowitej lub częściowej utracie zdolności wypowiadania treści językowych. W lżejszych przypadkach chory buduje proste zdania, ale zniekształca słowa (parafazje), popełnia błędy gramatyczne (agramatyzm), wykazuje skłonność do nieuzasadnionego

powtarzania słów (persewercje). Artykulacja jest nieprecyzyjna, realizowana z wysiłkiem. Rozumienie mowy na podstawowym poziomie jest zachowane.

Afazja czuciowa (sensoryczna, recepcyjna) polega na całkowitej lub częściowej utracie zdolności rozumienia i tworzenia treści językowych. W najcięższej postaci chory nie rozumie nawet prostych, jednoczłonowych poleceń, w lżejszych – nie rozumie jedynie bardziej złożonych, wieloczłonowych wypowiedzi. Artykulacja jest prawidłowa. Chory mówi płynnie, ale zniekształca słowa (zaburzony jest brzmieniowy wzorec słowa); niekiedy jego mowa może być całkowicie niezrozumiała.

Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)

Opóźnienie rozwoju to poziom rozwoju niższy od przeciętnego, który jest ustalony dla danego wieku życia. Może występować w jednej lub kilku sferach rozwoju (np. ruchowy, psychiczny, społeczny, emocjonalny) bądź we wszystkich sferach (globalne opóźnienie rozwoju). Zaburzenia rozwoju psychoruchowego mogą mieć także charakter globalny, wtedy obserwujemy zwolnienie tempa rozwoju w zakresie wszystkich funkcji psychicznych i ruchowych w jednakowym stopniu.

Opóźniony rozwój psychoruchowy występuje w przebiegu chorób o różnej etiologii.

Przykładem takiej choroby może być mózgowe porażenie dziecięce. Częstość jego występowania to ok. 2 przypadki choroby na 1000 urodzonych dzieci. W przybliżeniu taka sama częstość występuje w wszystkich krajach rozwiniętych i nie uległa zmianie przez ostatnie 4 dekady. Im dziecko młodsze i im dłuższy okres trwania choroby, tym trudniejsze staje się wyrównanie powstałych niedoborów rozwojowych. Ogólna niezręczność utrudnia dziecku zdobywanie sprawności sportowych i uczestniczenie we wspólnych zabawach.

Jeżeli z opóźnieniem rozwoju mowy współwystępują zaburzenia artykulacji, hamuje to dodatkowo rozwój mowy. Dzieci ograniczają swą aktywność werbalną, stają się małowówne i milczące, szczególnie gdy są zbyt często strofowane lub nawet wyśmiewane z powodu popełnianych błędów. Może to prowadzić do wtórnych zaburzeń emocjonalnych przejawiających się nieśmiałością, lękliwością, unikaniem kontaktów z dorosłymi i rówieśnikami. Zaburzenia rozwoju psychoruchowego czy to w postaci dysharmonii rozwoju, czy w postaci zaburzeń neurodynamicznych z reguły stwarzają problemy wychowawcze i dydaktyczne.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych klinicznych oceniana technologia medyczna nie jest wymieniana.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 32) w Polsce aktualnie brak jest refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach.

Jednocześnie eksperci kliniczni nie wskazali żadnej technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe nie jest możliwe zidentyfikowanie komparatora.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Gammalon zawiera kwas gamma-aminomasłowy w tabletkach stosowanych doustnie. Aktualnie jest zarejestrowany jedynie w Japonii.

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Aminalon zarejestrowanego w Rosji zawierającego tę samą substancję czynną oraz ulotki produktu leczniczego Gammalon z Japonii, kwas gamma-aminomasłowy poprawia metabolizm tkanki mózgowej, wspomaga wykorzystanie glukozy przez mózg i usuwa z niej toksyczne produkty przemiany materii. Zwiększa skuteczność myślenia, poprawia pamięć, ma umiarkowany efekt psychostymulujący, korzystnie wpływa na przywrócenie ruchów i mowy po wypadkach mózgowo-naczyniowych. Ma łagodny efekt hipotensyjny, zmniejsza początkowo zwiększone ciśnienie tętnicze i nasilenie objawów wywołanych

nadciśnieniem (zawroty głowy, bezsenność), nieznacznie zmniejsza częstość akcji serca. Umiarkowanie zapobiega niedotlenieniu i wykazuje działanie przeciwdrgawkowe.

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.

Przeprowadzenie analizy klinicznej oceniającej skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu gamma-aminomastowego, nie było możliwe ze względu na brak opracowań wtórnych i badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Kryteria włączenia obejmowały wnioskowane jednostki chorobowe oraz wnioskowaną interwencję.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Zgodnie z japońskojęzyczną ulotką produktu Gammalon do głównych działań niepożądanych tego produktu należy: anoreksja. Inne działania niepożądane to: nudności (>1%), jadłowstręt (>1%), biegunka (>1%), zaparcia (częstość nieznana).

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA).

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 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano koszt netto produktu leczniczego Gammalon na 140,00 zł za opakowanie zawierające 100 tabletek.

Uwzględniając dawkowania wskazane w ChPL, można wnioskować, że miesięczny koszt brutto, leczenia jednego pacjenta będzie wynosił około 560 zł netto.

Ograniczenia analizy

Oszacowania dotyczące produktu leczniczego Gammalon pochodzą z danych uzyskanych przez Ministerstwo Zdrowia, które nie uwzględniają ceny detalicznej leku, zatem rzeczywiste wydatki będą większe.

Dodatkowo dawkowanie, na podstawie którego oszacowano miesięczny koszt leczenia, odnoszą się do wskazań rejestracyjnych, w których nie zawierają się wnioskowane.

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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2015 – 2016 oraz do marca 2018 sprowadzono łącznie 35 opakowań Gammalonu dla 6 pacjentów ze zdiagnozowanymi jednostkami chorobowymi wymienionymi we wniosku. Jednocześnie nie wydano żadnej zgody na refundację sprowadzonych opakowań. Koszt refundacji powyższej ilości opakowań, na podstawie danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia, wynosiłby 4 200 zł netto.

Z uwagi na brak danych o wielkości populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w tych wskazaniach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia autyzmu oraz 1 rekomendację odnoszącą się do afazji ruchowej i czuciowej. Natomiast we wskazaniu opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych) opisano najnowsze wytyczne dla 3 wybranych jednostek chorobowych, w których występuje opóźniony rozwój psychoruchowy.

- British Association for Psychopharmacology, BAP 2014;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2013, NICE 2017, NICE 2018;
- Royal College of Speech & Language Therapists, RCSLT 2009;
- National Association of Pediatric Nurse Practitioners, NAPNP 2014.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają substancji czynnej kwasu gamma-aminomasłowego jako interwencji w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego.

Leczenie w ocenianych wskazaniach powinno się głównie skupiać na omówieniu z rodzicami terapii i zapewnieniu dziecku wczesnej opieki obejmującej terapię zajęciową, rehabilitację ruchową, terapię mowy, edukację specjalną i żywieniową, a także świadczenia pomocy społecznej. Natomiast leczenie farmakologicznie ma charakter objawowy i dotyczy np. złagodzenia drażliwości i nadpobudliwości w autyzmie, gdzie można rozważyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych przez krótki okres (NICE 2013, SIGN 2016).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania produktu Gammalon w ocenianych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.03.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLD.46434.1619.2018.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu: Gammalon (Aminobutyric acid), tabletki a 250 mg we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych) art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Gammalon (aminobutyric acid) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Gammalon (aminobutyric acid) w różnych wskazaniach
2. Raport nr OT.4311.21.2018 Gammalon (aminobutyric acid) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)