



Rekomendacja nr 39/2022

z dnia 29 kwietnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy)
we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja
czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy
(głównie mowy i funkcji poznawczych)**

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

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację względem treści uwzględnionych w rekomendacji nr 63/2018 z dnia 19 czerwca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Gammalon (aminobutyric acid) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych) w zakresach istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej.

W analizie klinicznej, podobnie jak w roku 2018, nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kwas gamma-aminomasłowy w leczeniu: autyzmu, afazji ruchowej, afazji czuciowej i afazji czuciowo-ruchowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Pod uwagę wzięto także, że żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają kwasu gamma-aminomasłowego jako interwencji w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego.

W roku 2021 na refundację produktu Gammalon w imporcie docelowym we wskazaniu „afazja ruchowa” złożył jeden pacjent, zaś we wskazaniu „całościowe zaburzenia rozwojowe” dwóch pacjentów. Dla żadnego z wniosków nie wydano zgody na refundację.



Z uwagi na brak argumentów sugerujących możliwość zmiany wnioskowania względem stanu z roku 2018 oraz po uwzględnieniu stanowiska Rady Przejrzystości, finansowanie ze środków publicznych kwasu gamma-aminomasłowego w ocenianych wskazaniach można uznać za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu: Gammalon, Kwas gamma-aminomasłowy, tabletki 250 mg, we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych), 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.). Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, 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. 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 miesiące), wymaga wielodyscyplinarnego zespołu doświadczonych specjalistów (psychiatra, psycholog), badań psychologicznych, oceny poziomu inteligencji, czasami innych badań dodatkowych (słuch, badanie neurologiczne, EEG).

Około 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 oznacza zaburzenie zdolności językowych zarówno pod względem tworzenia wypowiedzi, jak i ich rozumienia. 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).

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 (perseweraacje). 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.

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.

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. 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.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych klinicznych oceniana technologia medyczna nie jest wymieniana.

W leczeniu autyzmu i zaburzeń w spektrum autyzmu (ASD) wytyczne kliniczne wskazują na leki aktualnie zatwierdzone do stosowania w tych wskazaniach. Wytyczne europejskie ESCAP 2020 podają, iż obecnie nie ma leków do leczenia „podstawowych” objawów autyzmu, natomiast w Europie zarejestrowane/dopuszczone leki w terapii autyzmu (przez EMA) są: haloperidol (w przypadku uporczywej, ciężkiej agresji u dzieci i młodzieży z autyzmem, gdy inne metody leczenia nie działają lub powodują niedopuszczalne działania niepożądane, należy stosować z dużą ostrożnością ze względu na ryzyko wystąpienia dyskinetycznych działań niepożądanych) oraz melatonina o przedłużonym uwalnianiu (zatwierdzona w Europie w leczeniu bezsenności w autyzmie, po tym, jak inne środki psychospołeczne okazały się nieskuteczne). Natomiast w USA zarejestrowane/zatwierdzone przez FDA w terapii autyzmu zostały: risperidon (na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem, należy dokładnie monitorować metaboliczne działania niepożądane) oraz arypiprazol (na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem). Wytyczne brytyjskie (BAP 2018) również wskazują na możliwość stosowania risperidonu i arypiprazolu, jednakże ze względu na potencjalne działania niepożądane nie zalecają rutynowego ich stosowania. W wytycznych NICE wskazano jedynie interwencje, których nie należy stosować u dzieci i młodzieży w leczeniu autyzmu.

W terapii ADHD wytyczne amerykańskie (AAP 2019) rekomendują przede wszystkim terapie behawioralne. Natomiast można rozważyć stosowanie metylofenidatu, jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy (dzieci w wieku >4 r.ż.). Podkreślono, iż należy przepisywać leki na ADHD zatwierdzone przez FDA. Wytyczne kanadyjskie (CADDRA 2018) natomiast wskazują możliwe do zastosowania przykładowe leki I rzutu (środki psychostymulujące o długotrwałym działaniu, np. metylofenidat i amfetamina), II rzutu (atomoksetyna, guanfacine XR i krótko/średnio działające psychostymulanty) oraz leki III rzutu (np. bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil).

We wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.21.2018) odnalezione i opisane wytyczne wskazywały, iż leczenie farmakologiczne w ocenianych wskazaniach ma charakter objawowy i dotyczy np. złagodzenia drażliwości i nadpobudliwości w autyzmie, gdzie rozważyć można zastosowanie leków przeciwpsychotycznych przez krótki okres.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 63/2018 z dnia 19 czerwca 2018 r. Obecnie, podobnie jak w roku 2018, nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań pierwotnych, które spełniałyby kryteria włączenia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dodatkowe na podstawie ChPL

Produkt leczniczy Gammalon (kwas gamma-aminomastłowy) nie jest zarejestrowany przez EMA.

Informacje na podstawie ulotki

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

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem aktualizacji jest brak odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

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 166 758 zł (3 × 55 586 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 (znak pisma PLD.45340.440.2022.1.KB), w roku 2021 cena produktu *Gammalon, Kwas gamma-aminomasłowy, tabletki 250 mg* wynosiła 50,00 zł za 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w roku 2021 wniosek o refundację produktu w imporcie docelowym *Gammalon, Kwas gamma-aminomasłowy, tabletki 250 mg* złożył 1 pacjent we wskazaniu „afazja ruchowa” oraz 2 pacjentów we wskazaniu „całościowe zaburzenia rozwojowe”. Żaden z wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie.

W roku 2021 nie złożono wniosków o finansowanie produktu w imporcie docelowym *Gammalon, Kwas gamma-aminomasłowy, tabletki 250 mg* we wskazaniach: autyzm, afazja czuciowa, afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono aktualizację wytycznych praktyki klinicznej względem rekomendacji nr 63/2018. Podobnie jak w poprzednich opracowaniach, żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają kwasu gamma-aminomasłowego jako interwencji w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 lutego 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.440.2022.1.KB), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w imporcie docelowym produktu: Gammalon, Kwas gamma-aminomasłowy, tabletki 250 mg, we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).
2. Raport nr OT.4211.3.2022 pn. „Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa, afazja czuciowa i afazja czuciowo-ruchowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację”, data ukończenia 20 kwietnia 2022 r., stanowiącego aneksu do opracowania nr OT.4311.21.2018.