



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Gammalon (aminobutyric acid)

we wskazaniach:

- **autyzm**
- **afazja ruchowa i czuciowa**
- **opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.21.2018

Data ukończenia: 4 czerwca 2018

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach 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 leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Autyzm	6
3.2. Afazja ruchowa i czuciowa	8
3.3. Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).....	9
3.4. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego	13
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1. Opis metodyki.....	19
7.2. Opis włączonych badań	20
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	20
7.2.2. Ocena jakości badań	20
7.3. Wyniki.....	20
7.3.1. Przeglądy systematyczne	20
7.3.2. Badania pierwotne	20
7.3.2.1. Analiza skuteczności.....	20
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
7.3.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	21
7.4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
7.5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	21
8. Kluczowe informacje i wnioski	22
9. Źródła.....	26
10. Załączniki.....	27
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	29

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)</i>	2018-03-26
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.1619.2018.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Gammalon (aminobutyric acid), tabletki á 250 mg, we wskazaniach autyzm, afazja ruchowa i czuciowa, opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych); sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2017 r., poz. 2211).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) w związku z 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.)

- 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:

- Gammalon (aminobutyric acid), tabletki á 250 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- Autyzm,
 - Afazja ruchowa i czuciowa,
 - Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.03.2018 r., znak: PLD.46434.1619.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn., zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Gammalon (aminobutyric acid), tabletki á 250 mg

we wskazaniach:

- autyzm,
- afazja ruchowa i czuciowa,
- opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

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 2017 r., poz. 2211). 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.

W toku czynności procesu analitycznego poproszono Ministerstwo Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Gammalon (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, danych dot. refundacji wnioskowanego produktu w roku 2017, wskazanie kraju, z którego importowany jest Gammalon oraz przekazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gammalon). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi na przedmiotowe pismo.

3. Problem zdrowotny

3.1. Autyzm

Definicja

Autyzm to zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się:

- 1) Jakościowym upośledzeniem interakcji społecznych;
- 2) Jakościowym upośledzeniem umiejętności komunikacyjnych;
- 3) Obecnością powtarzalnych i stereotypowych wzorów zachowań, zainteresowań i działań.

Autyzm jest obecnie klasyfikowany w DSM-IV jako jedno z całościowych zaburzeń rozwojowych razem z zespołem Aspergera, całościowym zaburzeniem rozwojowym niezdiagnozowanym inaczej, dziecięcym zaburzeniem dezintegracyjnym i zespołem Retta. Ponadto, 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. Jednakże nie są to typowe objawy autyzmu, zazwyczaj będącego głęboko upośledzającym schorzeniem.

Zespół Aspergera charakteryzuje się upośledzeniem interakcji społecznych oraz obsesyjnymi zainteresowaniami/zachowaniami powtarzalnymi. Osoby z zespołem Aspergera nie wykazują istotnych opóźnień w rozwoju poznawczym, rozwoju mowy lub samodzielności w życiu codziennym.

Całościowe zaburzenie rozwojowe niezdiagnozowane inaczej charakteryzuje się upośledzeniem wzajemnych kontaktów społecznych wraz z upośledzeniem umiejętności komunikacyjnych lub obsesyjnymi zainteresowaniami bądź zachowaniami powtarzalnymi. Dzieci z całościowym zaburzeniem rozwojowym niezdiagnozowanym inaczej nie spełniają kryterium autyzmu.

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

Zespół Retta to zespół genetyczny wywołany mutacją na chromosomie X, który charakteryzuje się regresją umiejętności dziecka w pierwszym roku życia.

[Źródło: Jackowska 2011, Wright 2008]

Epidemiologia

Zaburzenia ze spektrum autyzmu występują stosunkowo często, mniej więcej u 1 na 150 dzieci z nadprezentacją chłopców w liczbie 3-4:1. W 80-90% przypadków nie da się wskazać etiologii tych zaburzeń. Zespół genetyczny, taki jak zespół łamliwego chromosomu X lub duplikacja chromosomu 15q, występuje w 10-20% przypadków. Istnieje znaczny czynnik rodzinny. Czynniki środowiskowymi, które mogą wpływać na wzrost zachorowalności, są: metale ciężkie w pożywieniu, nadmiar antybiotyków, nadmiar pestycydów, leki przyjmowane w czasie ciąży, stres prenatalny. WHO wyklucza związek autyzmu ze szczepionką MMR, jednocześnie jednak zakazując jej stabilizacji pochodnymi rtęci. Prawdopodobnie mamy do czynienia z kumulacją wszystkich wymienionych powyżej czynników.

[Źródło: Jackowska 2011, Kawalec 2013]

Obraz kliniczny

Całościowe zaburzenia rozwojowe zwykle rozpoczynają się przed 3. rokiem życia, ale ostatnio coraz częściej są rozpoznawane dużo wcześniej, w ciągu 1. roku życia dziecka, zwłaszcza w przypadku autyzmu. Autyzm występuje 4 razy częściej u chłopców niż u dziewcząt, w 70% towarzyszy mu upośledzenie umysłowe. 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.

W późniejszym okresie w obrazie klinicznym na pierwszy plan wysuwają się jakościowe zaburzenia interakcji społecznych, sprowadzające się do nienawiązywania kontaktu wzrokowego przez dziecko, nawet z najbliższymi, niepodążania wzrokiem za matką, zachowywania się tak jakby dziecko było „samo w świecie”, który go nie interesuje, nie reaguje więc na próby nawiązania z nim kontaktu, ani też samo go nie nawiązuje, wzięte na ręce odchyła się od opiekuńcy.

Dzieci autystyczne nie mają potrzeby dzielenia się radością, zainteresowania innymi, nie potrafią odczytywać ich reakcji, rozumieć mimiki cudzej twarzy. Towarzyszą temu upośledzone relacje rówieśnicze, a czasami zupełny ich brak, pozostawanie poza grupą, w swoim świecie.

Drugą grupą objawów są jakościowe nieprawidłowości w porozumiewaniu się. Rozwój mowy jest opóźniony lub mowa nie rozwija się wcale. Nawet jeśli rozwinięta, nie służy komunikowaniu się. Dzieci te mają trudności w używaniu zaimków osobowych. Mówią „on” zamiast „ja”, stereotypowo używają słów, czasami tworzą nowe, niezrozumiałe słowa. Mowa ma często charakter echolaliczny. Dzieci z autyzmem zwykle nie biorą udziału w zabawie, szczególnie „na niby”, wymagającej fantazji i wyobrażenia sobie różnych codziennych sytuacji. Nie potrafią np. „zagrać” roli księcia itp.

Ostatnią grupą objawów są ograniczone powtarzające się stereotypowe wzorce zachowań, zainteresowań i aktywności. Dziecko autystyczne bywa pochłonięte jednym obsesyjnym zainteresowaniem, np. bawi się sznurkiem, puszką, ciągle tą samą, zdradzając przy tym manieryzmy ruchowe (stukanie, trzepotanie palcami itd.). Skupia się przy tym na dziwnych, нефункциональных cechach przedmiotów, np. wacha je, gładzi. Towarzyszy temu nietolerancja najmniejszych zmian. Każda, nawet niewiele znacząca zmiana, jak przestawienie wazonu na stole lub przekroczenie jezdni w innym miejscu prowadzi do gwałtownych napadów płaczu lub agresji.

Dzieci autystyczne bywają niezwykle pobudzone psychoruchowo, źle śpią, jedzą w sposób dziwny, np. długo nie tolerują pokarmów stałych lub pokarmów o pewnych kolorach, chętnie jedzą stale to samo, odmawiając innych pokarmów.

[Źródło: Kawalec 2013]

Rozpoznanie

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, itd.).

Pomocny, szczególnie dla pediatrów, może być przesiewowy, prosty kwestionariusz CHAT (ang. The Checklist for Autism in Toddlers) spełniający wszystkie wymagania psychometryczne.

[Źródło: Kawalec 2013]

Leczenie

Głównym problemem dla lekarzy, a przede wszystkim rodziców, jest to, czy możemy mówić o wyleczeniu z autyzmu czy jedynie o pełnej rehabilitacji, zapewniającej w miarę samodzielne funkcjonowanie.

Podstawą leczenia i rehabilitacji jest wczesna interwencja, która powinna być: zindywidualizowana, zintegrowana, ustrukturyzowana, systematyczna, włączająca rodzinę, przeprowadzona w naturalnym środowisku dziecka, promująca kontakty z rówieśnikami. Nie ma jedynej najlepszej i najskuteczniejszej metody. Stosowane są m. in. następujące metody: podejście behawioralne, model wczesnej interwencji Lovaasa, podejście rozwojowe, model interwencji rozwojowej Greenspana, rozwijanie relacji interpersonalnych, podejście zintegrowane – model TEACCH Schoplera, metoda opcji Kaufmana. Skuteczność metod alternatywnych nie została udowodniona (holding, leczenie sekretyną, suplementy żywieniowe, specjalne diety, usuwanie rtęci z organizmu). Lekarz pediatra powinien o tym poinformować poszukujących wszędzie pomocy rodziców. Leczenie dziecka autystycznego tylko w wyjątkowych wypadkach wymaga hospitalizacji, najczęściej w celu wykonania badań dodatkowych, np. MRI w znieczuleniu. Ze względu na złe znoszenie zmian hospitalizacja powinna być ograniczona do minimum, a dziecku powinna towarzyszyć matka. Leczenie farmakologiczne ma ograniczoną skuteczność. Risperidon i aripiprazol (atypowe neuroleptyki) są do pewnego stopnia skuteczne w opanowywaniu agresji i stereotypowych zachowań, ale objawy uboczne ograniczają ich stosowanie.

[Źródło: Kawalec 2013]

Rokowanie

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. We wczesnym rozpoznaniu autyzmu i pokierowaniu dalszym leczeniem bardzo istotną rolę odgrywają pediatrzy, którzy w trakcie badań okresowych dziecka mogą pierwsi zauważyć objawy sugerujące takie rozpoznanie. W razie wątpliwości mogą korzystać z kwestionariusza CHAT. Po dokładnym zbadaniu dziecka i zebraniu szczegółowego wywiadu od rodziców pediatra powinien przekazać im w sposób jak najmniej urazowy swoje obserwacje, wskazując na obszary deficytów bez podawania diagnozy oraz skierować do psychiatrii dzieci i młodzieży.

[Źródło: Kawalec 2013]

3.2. Afazja ruchowa i czuciowa

Definicja

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)**.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji polskiej. 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.

[Źródło: Medyna Praktyczna]

Etiologia, patogeneza i obraz kliniczny

Przyczyny afazji:

- 1) Uszkodzenie lewej półkuli mózgu w następstwie udaru mózgu (~30% chorych, którzy przebyli udar mózgu, ma afazję),
- 2) Guz mózgu,
- 3) Uraz,
- 4) Choroby zwyrodnieniowe OUN, takie jak otępienie czołowo-skroniowe i in. (afazja ma w tym przypadku przebieg postępujący).

Diagnostyka różnicowa poszczególnych afazji ruchowej i czuciowej*

	Ruchowa	Czuciowa
mowa spontaniczna	niepłynna	płynna
nazywanie	zaburzone	zaburzone
rozumienie	prawidłowe	zaburzone
powtarzanie	zaburzone	zaburzone

*Pogrubionym drukiem wyróżniono cechę dominującą w tej postaci afazji

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.

[Źródło: Szczeklik 2017]

3.3. Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)

Definicja

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.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-25/2013]

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji polskiej. Opóźniony rozwój psychoruchowy występuje w przebiegu chorób o różnej etiologii. Dla przykładu poniżej zaprezentowano dane epidemiologiczne dla 3 chorób o odmiennej charakterystyce klinicznej, tj. dla mózgowego porażenia dziecięcego, zespołu Downa oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD).

Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego to ok. 2 przypadki choroby na 1000 urodzonych dzieci. W przybliżeniu taka sama częstość występuje we wszystkich krajach rozwiniętych i nie uległa zmianie przez ostatnie 4 dekady.

[Źródło: Medyna Praktyczna]

Zespół Downa jest najczęstszą aberracją chromosomową stwierdzaną u żywo urodzonych. Występuje u ludzi wszystkich ras, we wszystkich krajach na świecie, ze średnią częstością około 1/700 urodzeń. Jak wspomniano, czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu Downa jest wiek matki. W przypadku matek będących w 36. roku życia ryzyko wystąpienia zespołu Downa u dziecka wynosi około 1/300, w 40. roku życia 1/100, a u kobiet po 45. - 1/20.

[Źródło: Medyna Praktyczna]

W przypadku ADHD, poszczególne źródła podają bardzo zróżnicowaną częstość występowania. W zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania wynosi ona 3–8%.

[Źródło: Medyna Praktyczna]

Etiopatogeneza

Najczęściej tego typu globalne zaburzenia zależą od uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Natomiast zaburzenia percepcji słuchowej, podobnie jak zaburzenia wzrokowe, mogą być wynikiem zaburzeń w obrębie samego receptora. Nieprawidłowości w rozwoju mowy mogą mieć źródło zarówno w zaburzeniach percepcji słuchowej, jak i w zaburzeniach czuciowo-ruchowych aparatu artykulacyjnego. Opóźnienia w rozwoju ruchowym mogą być związane z niejednakowym tempem dojrzewania układów stawowo-mięśniowych, co wyraża się w niedostatecznym dla danego ruchu napięciu mięśniowym.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-25/2013]

Obraz kliniczny

Opóźnienia globalne ujawniają się w okresie przedszkolnym w prymitywnych zabawach (zaniżonych w stosunku do wieku dziecka) i w znacznie opóźnionym rozwoju mowy (ubogi słownik, prymitywne struktury zdaniowe). Znacznie trudniejsze do wykrycia u dziecka w wieku przedszkolnym (a więc na etapie myślenia konkretno-obrazowego) bywają objawy zaburzeń intelektualnych, ujawniające się z całą siłą dopiero w okresie szkolnym, gdy dziecko powinno już osiągnąć poziom myślenia pojęciowego. Dzieci ogólnie opóźnione prezentują czasem nierównomierność w stopniu upośledzenia, w zakresie różnych funkcji; przy wyraźnych trudnościach w myśleniu i niskim poziomie mowy mogą być względnie zręczne ruchowo lub przy znacznej niezręczności ruchowej mogą wykazywać względnie dużą umiejętność wypowiadania się, co spowodowane jest wyraźnie korzystnymi oddziaływaniami środowiska rodzinnego. Dopiero gdy przed dzieckiem stają coraz to trudniejsze zadania lub gdy rosną wymagania otoczenia, zaczynają ujawniać się na przykład opóźnienia w rozwoju sprawności ruchowej całego ciała bądź tylko sprawności manualnej albo nieprawidłowości w spostrzeganiu wzrokowym lub słuchowym, opóźnienia w rozwoju mowy lub zaburzenia artykulacji. Wymienione fragmenty opóźnienia nie pozostają bez wpływu na rozwój innych funkcji oraz na proces społecznego przystosowania dziecka. Dziecko prezentując tego typu dysharmonię rozwoju pozostawione bez pomocy nie umie samo przezwyciężać różnych trudności wynikających z jego nieudolności. Wobec tego wszelkimi sposobami unika czynności angażujących zaburzone funkcje, głęboko przeżywając doznane niepowodzenia. Powoduje to bądź pogłębianie się odchyłeń, bądź wtórne zaburzenia rozwoju innych funkcji przez ogólne ograniczenie aktywności

dziecka. Dochodzić może również do ujawnienia się niepokojących form zachowania, będących reakcją na powtarzające się „trudne sytuacje”. Obserwujemy wzmożenie pobudliwości, agresję lub przeciwnie — zahamowanie aktywności, smutek, chorobliwy brak pewności siebie.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-25/2013]

Postępowanie

Opieka i terapia nad osobą opóźnioną psychoruchowo jest kompleksowa i obejmuje m.in.: zajęcia pedagogiczne, logopedyczne, czy rehabilitację.

Dzieci globalnie opóźnione wymagają specjalnych metod uczenia i ograniczenia zakresu programu szkolnego. W każdym przypadku 6-latki te powinny uczęszczać do poradni na ćwiczenie mowy, a gdy to jest niemożliwe, podlegać ćwiczeniom prowadzonym przez rodziców i wychowawców ściśle według wskazań logopedy. Przewidziane w programie przedszkolnym zajęcia ortofoniczne mogą dać bardzo dobre rezultaty u młodszych dzieci, są jednak niewystarczające dla poprawiania zaburzeń artykulacyjnych w wieku 6-7 lat.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-25/2013]

Rokowanie i przebieg

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, co rzutuje na kontakty z kolegami. Bywa ono odrzucane przez grupę, nawet wyśmiewane, co może być przyczyną zaburzeń emocjonalnych i nieprawidłowego przebiegu procesu uspołecznienia. Jeżeli z opóźnieniem rozwoju mowy współwystępują zaburzenia artykulacji, hamuje to dodatkowo rozwój mowy. Dzieci ograniczają swą aktywność werbalną, stają się małowmne 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.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-25/2013]

3.4. Liczebność populacji wnioskowanej

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem leczniczym Gammalon.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych i innych źródeł

Ekspert / Źródło	Oszacowanie
Dr hab. n. med. Bolesław Kalicki Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii (woj. mazowieckie)	Nie oszacowano
Dr hab. n. med. Maciej Pilecki Konsultant wojewódzki w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży (woj. małopolskie)	Nie oszacowano
Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska Konsultant wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej (woj. dolnośląskie)	„Oszacowanie własne – ok. 1000-1200 dzieci, ale b. często lek stosowany jest przez psychiatrów dziecięcych”
Dr hab. n. med. Sławomir Krocza Konsultant wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej (woj. małopolskie)	„Brak oszacowań do stosowania leku w autyzmie, afazji i opóźnieniu rozwoju.”

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt leczniczy Gammalon jest zarejestrowany tylko w Japonii. Z uwagi na trudności z tłumaczeniem odnalezionej japońskojęzycznej ulotki produktu leczniczego Gammalon, przy opisie informacji o wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano również rosyjską charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Aminalon zawierającego tożsamą substancję czynną, tj. aminobutyric acid.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Gammalon

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Gammalon, tabletki á 250 mg
Kod ATC*	N03AG03
Substancja czynna	Aminobutyric acid (kwas gamma-aminomasłowy)
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania*	Środek nootropowy, 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 (BP) i nasilenie objawów wywołanych nadciśnieniem (zawroty głowy, bezsenność), nieznacznie zmniejsza częstość akcji serca. Ma umiarkowane działanie przeciw niedotlenieniu i przeciwdrgawkowe. U pacjentów z cukrzycą obniża zawartość glukozy, przy prawidłowej zawartości glukozy ma odwrotny skutek (z powodu gl kogenolizy).
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Autyzm • Afazja ruchowa i czuciowa • Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)
Wskazania zarejestrowane*	<ul style="list-style-type: none"> • Resztkowe objawy urazu czaszkowo-mózgowego, udaru mózgu • Niewydolność naczyń mózgowych • Encefalopatia różnej genezy, encefalopatia alkoholowa • Alkoholowa polineuropatia • Porażenie mózgowe • Konsekwencje urazu czaszkowo-mózgowego u dzieci w wieku >3 lat • Upośledzenie umysłowe • Zespół choroby lokomocyjnej (choroba morska i powietrzna)
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tabletek (3g) dziennie w 3 podzielonych dawkach (dawkę można zwiększać lub zmniejszać w zależności od wieku i objawów)
Przeciwwskazania*	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu • Dzieci > 3 roku życia • Ostra niewydolność nerek • Niedobór cukru/izomaltazy • Nietolerancja fruktozy • Zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy • Celiakia
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wrzesień 2009, 22100AMX01288
Podmiot odpowiedzialny	Daiichi Sankyo Co., Ltd. 3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio
Status leku sierociego (TAK/NIE)	Brak informacji

*informacje z ChPL Aminalon

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Gammalon (aminobutyric acid) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji, w raporcie (AOTM-OT-431-25/2013) „Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach:

- mózgowie porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny,
- SLA – stwardnienie zanikowe boczne,
- brak lub opóźniony rozwój mowy,
- opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych,
- autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy,
- Zespół Potocki-Lupski,
- brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia,
- Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy,

w którym badano zasadność wydawania zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Finansowanie leku zostało uznane za niezasadne (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 178/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.), jak również lek uzyskał negatywną Rekomendację Prezesa AOTM (nr 112/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r).

Jednocześnie zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Gammalon (aminobutyric acid), tabletki á 250 mg sprowadzany był w ramach importu docelowego w latach 2015 – 2016 i 2018 (marzec) we wskazaniach: autyzm; afazja ruchowa i czuciowa; opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych). Dla 6 pacjentów sprowadzono łącznie 35 opakowań produktu Gammalon w ocenianych wskazaniach, jednakże Minister Zdrowia nie wydał żadnej zgody na refundację ww. produktu leczniczego.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 4 opinie ekspertów dotyczące stosowania produktu Gammalon we wskazaniach autyzm, afazja ruchowa i czuciowa, opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych). Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Gammalon w ocenianych wskazaniach.

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr hab. n. med. Bolesław Kalicki - Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii (woj. mazowieckie)		
„NIE”	„Ponieważ brak pełnych danych naukowych, które mówią o skuteczności leczenia”	„Ze względu na brak pełnych danych z badań o skuteczności preparatu, środek nie powinien być finansowany ze środków publicznych.”
Dr hab. n. med. Maciej Pilecki - Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży (woj. małopolskie)		
„Nie wskazano”	„Brak jakichkolwiek dowodów na skuteczność preparatu w całościowych zaburzeniach rozwoju w dostępnych naukowych bazach danych”	„Nie uważam, by finansowanie preparatu z publicznych środków miało sens we wskazaniu leczenia autyzmu i innych całościowych zaburzeń rozwoju. Źródło pochodzenia omawianej cząsteczki budzi wątpliwości. Sprzedawana jest ona za pośrednictwem stron internetowych (np. https://bio-japan.net/Gammalon). W USA Gammalon nie jest zarejestrowany do czegokolwiek. W grupie GABA analogów w USA stosowane są tylko akamprozat i gabapentyna. W opinii AOTM z 2013 roku na temat Gammalonu, wniosek jest jednoznaczny – „nie ma żadnych dowodów naukowych dokumentujących skuteczność.” Od tego czasu żadne nowe dowody się nie pojawiły. (...)”
Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej (woj. dolnośląskie)		

„Brak innych preparatów o podobnym działaniu, jednocześnie stosowanych poza suplementacją kwasami omega jest nootropil.”	„Nie wskazano”	„Wg. Mojej oceny ok. 10% dzieci z opóźnionym rozwojem mowy i funkcji poznawczych oraz afazją ma wiarygodną poprawę stanu.”
Dr hab. n. med. Sławomir Krocza - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej (woj. Małopolskie)		
„Nie powinna być finansowana”	„Brak dowodów naukowych dokumentujących skuteczność”	„Brak finansowania z powodu braku skuteczności preparatu”

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Bolesław Kalicki Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii (woj. mazowieckie)	Dr hab. n. med. Maciej Pilecki Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży (woj. małopolskie)	Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska Konsultant Wojewódzki w dz. Neurologii dziecięcej (woj. dolnośląskie)	Dr hab. n. med. Sławomir Krocza - Konsultant Wojewódzki w dz. Neurologii dziecięcej (woj. Małopolskie)
Przedwczesny zgon				
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	x	
Niezdolność do pracy	x	x	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		x		
Obniżenie jakości życia	x	x	x	x
Uzasadnienie	-	„Całościowe zaburzenia rozwoju są schorzeniem przewlekłym i w chwili obecnej w zasadniczym stopniu nieuleczalnym.”	„Brak możliwości porozumiewania się werbalnego (z lub bez niepełnosprawności ruchowej). Znaczne utrudnienia lub uniemożliwia naukę, pracę i pełnienie funkcji społecznych”	-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>),
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>),
- Medycyna Praktyczna (<http://www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html>),
- baza PubMed (www.pubmed.gov)
- baza Embase (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>),
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw.

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczących leczenia autyzmu, 1 rekomendację dotyczącą 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Autyzm	
British Association for Psychopharmacology, BAP 2014	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u> Nie rekomenduje się stosowania leków u dzieci i młodzieży, można jedynie rozważyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych (respydronu i aripiprazolu, poziom dowodów IIa) przez krótki okres w celu zmniejszenia drażliwości lub oksytocyny (poziom dowodów Ib) w zakresie deficytów w poznaniu społecznym.</p> <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się rozważenie konkretnej interwencji w zakresie komunikacji społecznej dla podstawowych cech autyzmu dla dzieci i młodzieży, która będzie obejmować strategie oparte na zabawie z rodzicami, opiekunami i nauczycielami w celu zwiększenia wspólnej uwagi, zaangażowania i wzajemnej komunikacji. Interwencje te mogą również wspierać zrozumienie przez rodziców, opiekunów, nauczycieli lub rówieśników oraz wrażliwość i reakcję dziecka lub nastolatka. <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 2016	<ul style="list-style-type: none"> Optymalnym podejściem do osób z podejrzeniem ASD jest wdrożenie oceny diagnostycznej wraz z uwzględnieniem mocnych i słabych stron poszczególnych pacjentów przez interdyscyplinarny i doświadczony zespół specjalistów z umiejętnościami niezbędnymi do wykonania danej oceny. Ocena specjalistyczna powinna zawierać zarówno elementy wywiadu, klinicznej obserwacji/oceny oraz uzyskanie szerszych informacji kontekstowych w kierunku diagnozy funkcjonalnej. Należy rozważyć interwencje z uwzględnieniem udziału rodziców/opiekunów dzieci/młodzieży w każdym wieku z podejrzeniem autyzmu lub ze stwierdzonym ASD, gdyż mogą one pomóc rodzinom w ogólnej komunikacji z dzieckiem, w promowaniu jego rozwoju i zwiększeniu satysfakcji rodzica z realizowanych zadań w kierunku zdrowia psychicznego dziecka. Interwencje behawioralne (obejmujące szeroki zakres konkretnych zachowań, często będących wyzwaniem dla dziecka autystycznego, np. Metoda Wyodrębnionych Prób – z ang. discrete trial training) mogą być uznane za znaczącą formę terapii wśród ww. pacjentów, celem zmniejszenia częstości i nasilenia objawów zaburzenia oraz zwiększenia rozwoju umiejętności adaptacyjnych dziecka. Terapia poznawczo-behawioralna również może być brana pod uwagę, szczególnie w leczeniu lęku wśród dzieci i młodzieży z ASD i u osób wśród których zdolności werbalne i poznawcze są na średnim poziomie. Celem wspierania komunikacji ekspresji i zrozumienia u osób (szczególnie dzieci) z ASD należy rozważyć zastosowanie odpowiednich interwencji jak np. Picture Exchange Communication System (PECS) poprzez wykorzystanie obiektów wizualnych np. obrazki. Należy rozważyć zastosowanie interwencji wspierających komunikację społeczną (np. przy udziale rodziców lub z zastosowaniem programów komputerowych) wśród dzieci i młodzieży z autyzmem, jednak każda z nich powinna być dostosowana indywidualnie. Dzieci i młodzież dotknięte autyzmem mogą korzystać z terapii zajęciowej, porad i wsparcia w przystosowaniu do życia w środowisku społecznym i do życia codziennego. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów sugerujących na istotny wpływ terapii integracji sensorycznej czy ogólnie terapii zajęciowej na stan zdrowia dzieci z ASD. Metoda ułatwionej komunikacji (z ang. Facilitated communication), podobnie jak w zaleceniach (NAC 2015) nie powinna być wykorzystywana jako środek do komunikowania się z dziećmi i młodzieżą z ASD. Interwencje w zakresie edukacji i nabycia odpowiednich umiejętności w kierunku ASD powinny być oferowane dla rodziców dzieci w wieku przedszkolnym z ASD. Natomiast pracownicy ochrony zdrowia powinni oferować stosowną informację na temat ASD swoim pacjentom oraz ich rodzinom w sposób zrozumiały i przystępny. <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>W przypadku dzieci i młodzieży nie zaleca się leczenia farmakologicznego, można jedynie rozważyć zastosowanie leków które zmniejszą objawy występujące przy autyzmie, np. drażliwość i nadpobudliwość poprzez zastosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (przez krótki okres – do 8 tyg. z uwagi na działania niepożądane).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (ang. should) rekomendacja silna (ang. strong), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja warunkowa (ang. conditional)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne pod adresem: http://www.sign.ac.uk/assets/sign145_register_of_interests.pdf (dostęp: 25.05.2018 r.) Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2013</p>	<p>Interwencje dla osiowych objawów autyzmu</p> <p>Interwencje psychospołeczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć wdrożenie specyficznych interwencji społeczno-komunikacyjnych, które obejmują strategie oparte na zabawie z rodzicami, opiekunami, nauczycielami, w celu zwiększenia uwagi, zainteresowania oraz wzajemnej komunikacji. Strategie powinny: być dopasowane do poziomu rozwojowego dziecka, ich celem powinno być zwiększenie rozumienia przez rodziców/opiekunów wrażliwości i responsywności dziecka, powinny obejmować interwencje polegające na modelowaniu oraz na feedbacku z interakcji z video, interwencje powinny służyć zwiększeniu zdolności komunikacyjnych dziecka, a także interaktywności zabawy i rutynowych zachowań społecznych. Interwencje powinny być stosowane przez wytrenowanego specjalistę. Dla dzieci w wieku przedszkolnym można rozważyć dostarczanie interwencji za pośrednictwem rodziców lub opiekunów. Dla dzieci w wieku szkolnym można rozważyć mediacje rówieśnicze. <p>Interwencje dotyczące zachowania</p> <p><u>Przewidywanie i zapobieganie problematycznym zachowaniom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy ocenić czynniki mogące powodować narastanie ryzyka wystąpienia problematycznych zachowań w trakcie rutynowej oceny i planowaniu opieki dla dziecka/młodych ludzi z autyzmem. Ocena ta powinna obejmować: problemy w komunikacji, które mogą powodować trudności w rozumieniu sytuacji i wyrażaniu potrzeb i życzeń, współistniejące problemy fizyczne takie ból czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe, współistniejące zaburzenia psychiczne, takie jak niepokój, depresja, ADHD i inne zaburzenia neurorozwojowe, środowisko fizyczne (światło i poziom dźwięku), środowisko społeczne (dom, szkoła, miejsca wypoczynku), zmiany w zwyczajach lub zmiany okoliczności, zmiany rozwojowe włączając w to dojrzewanie, nadużycia ze strony osób trzecich (wykorzystywanie), nieumyślne wzmocnienie zachowania, brak przewidywalności i struktury. Należy określić plan opieki, w którym zostaną podkreślone kroki służące określeniu czynnika wyzwalającego zachowanie, włączając w to: leczenie, np. współistniejących zaburzeń psychicznych, wsparcie ze strony rodziny lub opiekunów, potrzebne zmiany. <p><u>Ocena i początkowe interwencje dotyczące zachowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli u dziecka lub młodego człowieka zaczyna pojawiać się zachowanie stanowiące problem, powinno się ponownie ocenić czynniki występujące w planie opieki i zidentyfikować ewentualnie nowe czynniki wywołujące określone zachowanie. Należy zająć się następującymi czynnikami, które mogą powodować trudne zachowanie: zaburzenia psychiczne lub współistniejące zaburzenia zachowania; zmiana środowiska (obejmująca porady dla rodziny i opiekunów oraz wprowadzenie zmian dotyczących otoczenia fizycznego). Jeśli zachowanie utrzymuje się pomimo zastosowania się do powyższych zaleceń, należy skonsultować się z bardziej doświadczonym prowadzącym i przeprowadzić wywiad multidyscyplinarny (obejmujący naturę, ciężkość i wpływ zachowania, potrzeby i możliwości fizyczne i komunikacyjne dziecka, środowisko, wsparcie i trening dla rodzin i opiekunów, preferencje dziecka i rodziny, poprzednie doświadczenie dziecka oraz odpowiedź na wcześniejsze interwencje). <p>Interwencje psychospołeczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli u dziecka nie zdiagnozowano współistniejących problemów psychicznych, behawioralnych lub fizycznych, jako sposób radzenia sobie z problematycznymi zachowaniami należy zaproponować interwencje psychospołeczne jako pierwszą linię leczenia. Ocena funkcjonalna powinna zidentyfikować: czynniki wydające się wpływać na zachowanie, wzorce zachowania, potrzeby jakie dziecko stara się zrealizować poprzez konkretne zachowanie, konsekwencje konkretnego zachowania. Psychospołeczne interwencje dla problematycznych zachowań powinny obejmować: jasne zidentyfikowanie docelowego zachowania, skoncentrowanie się na wynikach związanych z jakością życia, ocenę i modyfikację czynników środowiskowych mogących przyczynić się do zapoczątkowania i podtrzymywania zachowania, jasno zdefiniowaną strategię interwencji, w której uwzględnia się poziom rozwoju oraz problemy współistniejące, ramy czasowe osiągnięcia założonego celu, systematyczne pomiary docelowego zachowania przed i po podjęciu interwencji, spójną aplikację interwencji we wszystkich obszarach środowiska dziecka (np. szkoła i dom), porozumienie pomiędzy rodzicami i opiekunami dotyczące wdrażania interwencji. <p>Interwencje dotyczące umiejętności życiowych</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy udzielać dzieciom i młodzieży z autyzmem wsparcia w zakresie rozwijania strategii dotyczących radzenia sobie oraz dostępu do świadczeń społecznych, włączając w to rozwijanie umiejętności radzenia sobie w transporcie publicznym, w środowisku pracy oraz w korzystaniu z rekreacji. <p>Interwencje, które nie powinny być stosowane</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie powinno się stosować neurofeedbacku do poprawy problemów z mówieniem i językowych. - Nie powinno się stosować treningu integracji słuchowej w celu poprawy umiejętności językowych i związanych z mówieniem. - Nie powinno się stosować kwasów omega-3 w zaburzeniach snu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- Nie można stosować następujących interwencji wśród dzieci i młodzieży z autyzmem, niezależnie od istniejącego problemu: terapia tlenem pod zwiększonym ciśnieniem, chelatacja, sekretyna.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>W przypadku dzieci i młodzieży nie zaleca się leczenia farmakologicznego, można jedynie rozważyć zastosowanie leków które zmniejszą objawy występujące przy autyzmie, np. drażliwość i nadpobudliwość poprzez zastosowanie leków przeciwpsychotycznych przez krótki okres.</p> <p><i>Siła zaleceń: w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (ang. should) rekomendacja silna (ang. strong), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja warunkowa (ang. conditional)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: The National Institute for Health and Care Excellence</i></p>
Afazja	
<p>Royal College of Speech & Language Therapists, RCSLT 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z afazją powinny być pod opieką multidyscyplinarnego zespołu specjalistów przy zaangażowaniu członków rodziny oraz innych osób w środowisku komunikacyjnym chorego., • Terapia logopedyczna powinna być ukierunkowana na potrzeby pacjenta, • Rehabilitacja powinna być długoterminowa, • Terapia komputerowa stworzona przez logopedę jest korzystna, opłacalna i akceptowalna, • U niektórych pacjentów skuteczne okazały się określone terapie logopedyczne mające na celu ograniczenie pewnych upośledzeń, • Pomoce komunikacyjne poprawiają kompetencje komunikacyjne osób z afazją. <p>Brak informacji dotyczących leczenia farmakologicznego.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Opóźniony rozwój psychoruchowy - zespół Downa	
<p>National Association of Pediatric Nurse Practitioners, NAPNP 2014</p>	<p>Istotnym punktem w praktyce klinicznej leczenia Zespołu Downa, jest omówienie z rodzicami i objęcie dziecka wczesną interwencją, która kieruje do zakresu specjalistycznych programów oraz odpowiednich, świadczeń i zasobów dostępnych dla dzieci z Zespołem Downa, które mogą obejmować terapię zajęciową, rehabilitację ruchową, terapię mowy, edukację specjalną i żywieniową, a także świadczenia pomocy społecznej.</p> <p>Brak informacji o leczeniu farmakologicznym.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: żaden z autorów nie zadeklarował konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Opóźniony rozwój psychoruchowy - ADHD	
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2018</p>	<p><u>Najnowsze wytyczne NICE obejmują zalecenia dotyczące kompleksowego leczenia ADHD.</u></p> <p>W części dotyczącej dzieci poniżej 5 r. ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy zaoferować rodzicom lub opiekunom grupowy program szkoleniowy ukierunkowany na ADHD dzieci poniżej 5 lat z ADHD jako leczenie pierwszego rzutu, - nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego bez drugiej opinii specjalisty zajmującego się leczeniem małych dzieci z ADHD.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W części dotyczącej dzieci powyżej 5 r.ż. i młodzieży wskazano na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wsparcie w postaci wizyt (sesji) informacyjnych, uwzględniających uzgodnienie strategii postępowania dla rodziców i opiekunów dzieci i młodzieży z ADHD, - leczenie farmakologiczne* należy rozważyć wyłącznie gdy: u pacjentów, u których wprowadzono modyfikacje w obrębie ich środowiska (wprowadzenie przerw między poszczególnymi obowiązkami; zmiana oświetlenia, otoczenia dźwięków/słuchawki/ muzyka itd.), ale u których objawy nadal powodują znaczne osłabienie w co najmniej jednej domenie (biorąc pod uwagę następujące obszary: umiejętności/kompetencje społeczne z rówieśnikami; rozwiązywanie problemów; samokontrola; umiejętność aktywnego słuchania; trudności emocjonalne/wyrażanie uczuć); omówiono z pacjentem i rodzicami/opiekunami problem zdrowotny i strategię leczenia, oraz przeprowadzono wstępne badanie dot. zdrowia psychicznego i fizycznego. - należy rozważyć włączenie terapii poznawczo-behawioralnej (ang. cognitive behavioural therapy, CBT) u młodych osób z ADHD, u których zastosowano leczenie farmakologiczne, ale u których objawy nadal powodują znaczne osłabienie w co najmniej jednej domenie (patrz wyżej). <p>*W ramach leczenia farmakologicznego jako dostępne opcje wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metylofenidat (krótko lub długodziałający) jako pierwszą linię leczenia - lisdeksamfetamina u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki) - dekstroamfetamina, w przypadku pacjentów, którzy odnoszą korzyści z leczenia lisdeksamfetaminy w zakresie zmniejszania objawów ADHD, ale nie jest dalej tolerowana; - atomoksetyna lub guanfacyna w przypadku nietolerancji metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy, lub po nieskuteczności leczenia metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy (6 tygodniowe leczenie), po rozważeniu alternatywnych technologii i odpowiednich dawek. <p><u>Siła zaleceń:</u> w miejscach, w których zostało użyte słowo „oferować” (ang. offer) rekomendacja silna (ang. strong), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja słaba (ang. weak)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Institute for Health and Care Excellence</p>
Opóźniony rozwój psychoruchowy – Dziecięce porażenie mózgowie	
National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci powinny znajdować się pod opieką multidyscyplinarnego zespołu specjalistów w zakresie oceny i leczenia, m. in. dysfagii • Istotnym punktem w praktyce klinicznej leczenia jest omówienie z rodzicami i objęcie dziecka wczesną interwencją, która kieruje do zakresu specjalistycznych programów oraz odpowiednich, świadczeń i zasobów dostępnych dla dzieci z porażeniem mózgowym, które mogą obejmować terapię zajęciową, rehabilitację ruchową, terapię mowy, edukację specjalną i żywieniową, a także świadczenia pomocy społecznej. • Należy zapewnić zindywidualizowane szkolenie w zakresie technik komunikacyjnych dla rodzin, opiekunów, pracowników przedszkoli i szkół oraz innych osób związanych z opieką nad dzieckiem z porażeniem mózgowym <p>Leczenie farmakologiczne: Można rozważyć zastosowanie leków antycholinergicznym (np. bromku glikopironiowego) lub gdy leki nie działają albo są źle tolerowane wstrzyknięcia toksyny botulinowej A w celu zmniejszenia ślinotoku.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> w miejscach, w których zostało użyte słowo „oferować” (ang. offer) rekomendacja silna (ang. strong), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja słaba (ang. weak)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy zadeklarowali konflikt interesów szczegóły dostępne w załączniku C pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ng62/evidence/appendices-ad-f-hi-k-methods-evidence-and-recommendations-pdf-4357166222 (dostęp: 25.05.2018 r.)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Institute for Health and Care Excellence</p>

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają substancji czynnej aminobutyric acid, 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).

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano 4 opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniach autyzm, afazją ruchowa i czuciowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Dr hab. n. med. Bolesław Kalicki - Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii (woj. mazowieckie)				
„Brak danych”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”
Dr hab. n. med. Maciej Pilecki - Konsultant wojewódzki w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży (woj. małopolskie)				
„W wypadku całościowych zaburzeń rozwoju brak jest leczenia przyczynowego, większość stosowanych w tym względzie preparatów nie ma wystarczających badań potwierdzających ich skuteczność, poza łagodzeniem przy użyciu neuroleptyków niektórych objawów, jak pobudzenie psychoruchowe czy agresja”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”	„Nie wskazano”
Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska - Konsultant wojewódzki w dz. Neurologii dziecięcej (woj. dolnośląskie)				
„Rehabilitacja logopedyczna i ruchowa z terapią ręki, biofeedback, suplementacja nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, Nootropil – syrop 20% i 33% lub tabletki w zależności od wieku”	„Nie ma takiej technologii”	„Rehabilitacja logopedyczna i psychiatryczna oraz ruchowa”	„Nienasycone kwasy tłuszczowe (Rekomendacja PTND)”	„Jw. nienasycone kwasy tłuszczowe”
Dr hab. n. med. Sławomir Krocza - Konsultant wojewódzki w dz. Neurologii dziecięcej (woj. Małopolskie)				
„Nie wskazano”	„Nie wskazano”	„Wszechstronne usprawnienie rozwoju”	„Usprawnienie rozwoju”	„Nie wskazano”

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- National Institute for Health and Clinical Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>),
- Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Health Canada, HC (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>),
- Greater Manchester Medicines Management Group (<http://gmimg.nhs.uk/>),
- Lancashire Medicines Management Group (<http://www.lancsmmg.nhs.uk/>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au/>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.06.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Gammalon, aminobutyric acid, gamma-aminobutyric.

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

6.3. Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych (opisanych w rozdziale 6) 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.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej, opóźnionego rozwoju psychoruchowego (głównie mowy i funkcji poznawczych) oraz wnioskowanej interwencji dokonano wyszukiwania m.in. w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.05.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	1. Chorzy z autyzmem 2. Chorzy z afazją ruchową i czuciową 3. Chorzy z opóźnionym rozwojem psychoruchowym (głównie mowy i funkcji poznawczych)
Interwencja	Aminobutyric acid (bez względu na produkt leczniczy)
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne badań RCT/CCT z metaanalizą Badania CCT Badania RCT
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających powyższe kryteria włączenia.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

7.2.2. Ocena jakości badań

Nie dotyczy.

7.3. Wyniki

7.3.1. Przeglądy systematyczne

Nie dotyczy.

7.3.2. Badania pierwotne

7.3.2.1. Analiza skuteczności

Nie dotyczy.

7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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 URPL, EMA i FDA.

7.3.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie dotyczy.

7.4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Gammalon (aminobutyric acid) w przedmiotowych wskazaniach w latach 2015-2016 i 2018 (marzec). Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie dla 6 pacjentów sprowadzono łącznie 35 opakowań leku Gammalon w ocenianych wskazaniach, jednakże Minister Zdrowia nie wydał żadnej zgody na refundację ww. produktu leczniczego.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Informacje dotyczące refundacji produktu Gammalon w ocenianych wskazaniach w latach 2015-2016 i 2018 (marzec).

Rok	Wskazanie	Nazwa prod. leczn., nazwa subst. czynnej, postać, dawka, wielk. op.	n wniosków refundacyjnych (wpływ ogółem)	n unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów - lata)	n wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	n sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł]
2015	Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)	Gammalon (aminobutyric acid) tabletki á 250 mg 100 tabl.	1	1 (11)	0	5	-
2016	Opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych)		2	1 (11)	0	20	-
	Afazja ruchowa i czuciowa		3	3 (9, 5, 4)	0	5	-
2018	autyzm		1	1 (5)	0	5	-

**Aktualna cena produktu leczniczego Gammalon uzyskana od jednej z hurtowni farmaceutycznych wnosi 140 zł netto za opakowanie á 100 tabletek (jest to cena sprzedaży leku do apteki).*

Jednocześnie w toku procesu analitycznego poproszono Ministerstwo Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Gammalon (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, danych dot. refundacji wnioskowanego produktu w roku 2017). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

7.5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak danych o 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.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.03.2018 r., znak: PLD.46434.1619.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn., zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Gammalon (aminobutyric acid), tabletki á 250 mg

we wskazaniach:

- autyzm,
- afazja ruchowa i czuciowa,
- opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych).

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 2017 r., poz. 2211). 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.

W toku czynności procesu analitycznego poproszono Ministerstwo Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Gammalon (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, danych dot. refundacji wnioskowanego produktu w roku 2017, wskazanie kraju, z którego importowany jest Gammalon oraz przekazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gammalon). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi na przedmiotowe pismo.

Problem zdrowotny

Autyzm

Definicja

Autyzm to zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się:

- 1) Jakościowym upośledzeniem interakcji społecznych;
- 2) Jakościowym upośledzeniem umiejętności komunikacyjnych;
- 3) Obecnością powtarzalnych i stereotypowych wzorów zachowań, zainteresowań i działań.

Autyzm jest obecnie klasyfikowany w DSM-IV jako jedno z całościowych zaburzeń rozwojowych razem z zespołem Aspergera, całościowym zaburzeniem rozwojowym niezdiagnozowanym inaczej, dziecięcym zaburzeniem dezintegracyjnym i zespołem Retta. Ponadto, 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. Jednakże nie są to typowe objawy autyzmu, zazwyczaj będącego głęboko upośledzającym schorzeniem.

Zespół Aspergera charakteryzuje się upośledzeniem interakcji społecznych oraz obsesyjnymi zainteresowaniami/zachowaniami powtarzalnymi. Osoby z zespołem Aspergera nie wykazują istotnych opóźnień w rozwoju poznawczym, rozwoju mowy lub samodzielności w życiu codziennym.

Całościowe zaburzenie rozwojowe niezdiagnozowane inaczej charakteryzuje się upośledzeniem wzajemnych kontaktów społecznych wraz z upośledzeniem umiejętności komunikacyjnych lub obsesyjnymi zainteresowaniami bądź zachowaniami powtarzalnymi. Dzieci z całościowym zaburzeniem rozwojowym niezdiagnozowanym inaczej nie spełniają kryterium autyzmu.

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

Zespół Retta to zespół genetyczny wywołany mutacją na chromosomie X, który charakteryzuje się regresją umiejętności dziecka w pierwszym roku życia.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu występują stosunkowo często, mniej więcej u 1 na 150 dzieci z nadprezentacją chłopców w liczbie 3-4:1. W 80-90% przypadków nie da się wskazać etiologii tych zaburzeń. Zespół genetyczny, taki jak zespół łamliwego chromosomu X lub duplikacja chromosomu 15q, występuje w 10-20% przypadków. Istnieje znaczny czynnik rodzinny. Czynniki środowiskowymi, które mogą wpływać na wzrost zachorowalności, są: metale ciężkie w pożywieniu, nadmiar antybiotyków, nadmiar pestycydów, leki przyjmowane w czasie ciąży, stres prenatalny. WHO wyklucza związek autyzmu ze szczepionką MMR, jednocześnie jednak zakazując jej stabilizacji pochodnymi rtęci. Prawdopodobnie mamy do czynienia z kumulacją wszystkich wymienionych powyżej czynników.

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. We wczesnym rozpoznaniu autyzmu i pokierowaniu dalszym leczeniem bardzo istotną rolę odgrywają pediatrzy, którzy w trakcie badań okresowych dziecka mogą pierwsi zauważyć objawy sugerujące takie rozpoznanie. W razie wątpliwości mogą korzystać z kwestionariusza CHAT. Po dokładnym zbadaniu dziecka i zebraniu szczegółowego wywiadu od rodziców pediatra powinien przekazać im w sposób jak najmniej urazowy swoje obserwacje, wskazując na obszary deficytów bez podawania diagnozy oraz skierować do psychiatrii dzieci i młodzieży.

Afazja ruchowa i czuciowa

Przyczyny afazji:

- 1) Uszkodzenie lewej półkuli mózgu w następstwie udaru mózgu (~30% chorych, którzy przebyli udar mózgu, ma afazję),
- 2) Guz mózgu,
- 3) Uraz,
- 4) Choroby zwyrodnieniowe OUN, takie jak otępienie czołowo-skroniowe i in. (afazja ma w tym przypadku przebieg postępujący).

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

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.

Najczęściej tego typu globalne zaburzenia zależą od uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Natomiast zaburzenia percepcji słuchowej, podobnie jak zaburzenia wzrokowe, mogą być wynikiem zaburzeń w obrębie samego receptora. Nieprawidłowości w rozwoju mowy mogą mieć źródło zarówno w zaburzeniach percepcji słuchowej, jak i w zaburzeniach czuciowo-ruchowych aparatu artykulacyjnego. Opóźnienia w rozwoju ruchowym mogą być związane z niejednakowym tempem dojrzewania układów stawowo-mięśniowych, co wyraża się w niedostatecznym dla danego ruchu napięciu mięśniowym.

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, co rzutuje na kontakty z kolegami. Bywa ono odrzucane przez grupę, nawet wyśmiewane, co może być przyczyną zaburzeń emocjonalnych i nieprawidłowego przebiegu procesu uspołecznienia. 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, lęklivością, 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.

Opóźniony rozwój psychoruchowy występuje w przebiegu chorób o różnej etiologii, np. w mózgowym porażeniu dziecięcym, zespole Downa czy zespole nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego to ok. 2 przypadki choroby na 1000 urodzonych dzieci. Zespół Downa jest najczęstszą aberracją chromosomową stwierdzaną u żywo urodzonych. Występuje u ludzi wszystkich ras, we wszystkich krajach na świecie, ze średnią częstością około 1/700 urodzeń. W przypadku ADHD, poszczególne źródła podają bardzo zróżnicowaną częstość występowania. W zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania wynosi ona 3–8%.

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych (opisanych w rozdziale 6) 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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczących leczenia autyzmu, 1 rekomendację dotyczącą 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.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają substancji czynnej aminobutyric acid 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).

Rekomendacje refundacyjne

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

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie znaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających powyższe kryteria włączenia.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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 URPL, EMA i FDA.

Opinie ekspertów

Według dr n. med. Barbary Ujma-Czapskiej argumentem za finansowany ze środków publicznych Gammalonu jest „brak innych preparatów o podobnym działaniu, jednocześnie stosowanych poza suplementacja kwasami omega”.

Pozostali eksperci nie przedstawili argumentów „za” finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej, natomiast argumentem przeciw finansowaniu jest brak dowodów naukowych dokumentujących skuteczność Gammalonu.

9. Źródła

Rekomendacje kliniczne

BAP 2014	Howes OD. et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2018 Jan;32(1):3-29. doi: 10.1177/0269881117741766. Epub 2017 Dec 14. [dostęp: 16.05.2018 r.]
NAPNP 2014	Ivan DL. et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Children With Down Syndrome: Part II. J Pediatr Health Care. 2014 May-Jun;28(3):280-4. doi: 10.1016/j.pedhc.2013.05.003. Epub 2013 Jul 26. [dostęp: 25.05.2018 r.]
NICE 2013	Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. National Institute for Health and Care Excellence, Aug 2013, nice.org.uk/guidance/cg170 [dostęp: 17.05.2018 r.]
NICE 2017	Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence, January 2017, nice.org.uk/guidance/ng62 [dostęp: 25.05.2018 r.]
NICE 2018	Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence, March 2018, nice.org.uk/guidance/ng87 [dostęp: 25.05.2018 r.]
RCLST 2009	Resource Manual for Commissioning and Planning Services for SLCN. https://www.rcslt.org/speech_and_language_therapy/commissioning/aac_plus_intro [dostęp: 24.05.2018 r.]
SIGN 2016	SIGN 145. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. A national clinical guideline. June 2016, http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf [dostęp: 17.05.2018 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Aminalon	Charakterystyka Produktu leczniczego Aminalon (Rosja) http://grls.rosminzdrav.ru/lnstrlmg/0001420071/%D0%9B%D0%A1-002236-201117[2017]_1.pdf – tłumaczenie Google Translate https://translate.google.pl/?hl=pl [dostęp: 18.05.2018 r.]
ChPL Gammalon	Ulotka leku Gammalon (Japonia) http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00057221.pdf [dostęp: 18.05.2018 r.] http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2190004F1034_1_03/2190004F1034_1_03?view=body – tłumaczenie Google Translate https://translate.google.pl/?hl=pl [dostęp: 18.05.2018 r.]
Jackowska 2011	Hay WW. et al.m pod red. Teresy Jackowskiej. Pediatria. Diagnostyka i leczenie. Wydawnictwo Czelej sp. z o. o., Lublin 2011: Tom I i II; 101-109; 1075.
Kawalec 2013	Kawalec W. et al. Pediatria. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2013; 798-806.
Medycyna Praktyczna	5000 pytań z pediatrii. Jak często występuje prawdziwa afazja? Jakie objawy mogą sugerować to rozpoznanie? https://www.mp.pl/pytania/pediatria/chapter/B25.QA.6.7.21 [dostęp: 04.06.2018 r.] Pediatria. Mózgowe porażenie dziecięce. https://pediatria.mp.pl/choroby/choroby-neurologiczne/141866.mozgowe-porazenie-dzieciece [dostęp: 04.06.2018 r.] Pediatria. Zespół Downa. https://pediatria.mp.pl/choroby/genetyka/152284.zespol-downa [dostęp: 04.06.2018 r.] Pediatria. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). https://pediatria.mp.pl/choroby/psychiatria/78868.zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd [dostęp: 04.06.2018 r.]
Raport AOTM-OT-431-25/2013	Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach: mózgowe porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny, SLA – stwardnienie zanikowe boczne, brak lub opóźniony rozwój mowy, opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych, autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy, Zespół Potocki-Lupski, brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia, Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, NR: AOTM-OT-431-25/2013, sierpień 2013
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2017, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, IX: 2191.
Wright 2008	Wright P et al., pod red. J. i F. Rybakowskiego. Psychiatria Sedno. Tom 1, Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner 2008; 180-182.

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#73	Search #40 or #44 or #72	270
#72	Search #66 or #70	237
#70	Search #35 and #52 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	226
#67	Search #35 and #52	1204
#66	Search #8 and #51 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2013/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	78
#52	Search #8 and #51	3146
#51	Search #45 or #50	652100
#50	Search (("Language Disorders"[Mesh]) OR "Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh]	205537
#45	Search (speech[Title/Abstract] OR speaking[Title/Abstract] OR language[Title/Abstract] OR cognitive[Title/Abstract] OR psychomotor[Title/Abstract] OR motormental[Title/Abstract])	493113
#44	Search #8 and #43	19
#43	Search #41 or #42	16188
#42	Search "Aphasia"[Mesh]	11084
#41	Search aphasia[Title/Abstract]	11989
#40	Search #34 or #39	50
#39	Search #20 and #35 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	48
#36	Search #20 and #35	209
#35	Search (trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract])	7073752
#34	Search #8 and #19 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2013/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	8
#20	Search #8 and #19	542
#19	Search #9 or #12	41880
#12	Search "Autism Spectrum Disorder"[Mesh]	23639
#9	Search (autism[Title/Abstract] OR autistic[Title/Abstract])	38729
#8	Search #6 or #7	73277
#7	Search (gamma-Aminobutyric Acid[Title/Abstract] OR Aminobutyric Acid[Title/Abstract] OR Gammalon[Title/Abstract] OR Aminalon*[Title/Abstract] OR GABA[Title/Abstract] OR 4-aminobutyric acid[Title/Abstract] OR 4-aminobutanoic acid[Title/Abstract] OR γ-Aminobutyric acid[Title/Abstract])	57789
#6	Search "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]	41897

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp 4 aminobutyric acid/	40008
2	(gamma-Aminobutyric Acid or Aminobutyric Acid or Gammalon or Aminalon* or GABA or 4-aminobutyric acid or 4-aminobutanoic acid).ab,kw,ti.	58119
3	1 or 2	68872
4	(autism or autistic).ab,kw,ti.	48586

5	exp autism/	54402
6	4 or 5	62058
7	3 and 6	1025
8	limit 7 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and yr="2013 -Current")	14
9	limit 7 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and yr="2013 -Current")	20
10	(trial or study or systematic or metaanalysis or "meta-analysis").ab,kw,ti.	8507430
11	7 and 10	339
12	limit 11 to (human and english language and yr="2013 -Current")	146
13	8 or 9 or 12	154
14	aphasia.ab,kw,ti.	16014
15	exp aphasia/	22326
16	14 or 15	24583
17	3 and 16	48
18	(speech or speaking or language or cognitive or psychomotor or motormental).ab,kw,ti.	616491
19	exp psychomotor disorder/	60331
20	exp language disability/	48942
21	exp speech disorder/	69789
22	18 or 19 or 20 or 21	710710
23	3 and 22	4528
24	limit 23 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and yr="2013 -Current")	35
25	limit 23 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and yr="2013 -Current")	70
26	10 and 23	1604
27	limit 26 to (human and english language and yr="2013 -Current")	421
28	13 or 17 or 27	578

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor: [gamma-Aminobutyric Acid] explode all trees	1 477
#2	gamma-Aminobutyric Acid or Aminobutyric Acid or Gammalon or Aminalon* or GABA or 4-aminobutyric acid or 4-aminobutanoic acid or γ -Aminobutyric acid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 410
#3	#1 or #2	2 664
#4	autism or autistic (Word variations have been searched)	2 11
#5	MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees	629
#6	#4 or #5 Publication Year from 2013 to 2018	1 139
#7	MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees	256
#8	aphasia (Word variations have been searched)	1 162
#9	#7 or #8	1 162
#10	MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees	6 022
#11	MeSH descriptor: [Language Disorders] explode all trees	1 097
#12	MeSH descriptor: [Psychomotor Disorders] explode all trees	814

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#13	speech or speaking or language or cognitive or psychomotor or motormental:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64 641
#14	#10 or #11 or #12 or #13 Publication Year from 2013 to 2018	30 369
#15	#6 or #9 or #14	31 578
#16	#3 and #15	130

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA

