



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4211.3.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.21.2018)

Data ukończenia: 20 kwietnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie	12
4. Opinia Konsultantów Krajowych	13
5. Podsumowanie	14
6. Źródła.....	16
7. Załączniki.....	17
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	17

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz 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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.21.2018 i AOTM-OT-431-25/2013. Na podstawie ww. opracowań wydano negatywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2018 i 178/2013 oraz negatywne Rekomendacje Prezesa nr 63/202018 i 112/2013 (nr w BIP 65/2018 oraz 175/2013, 176/2013, 177/2013, 178/2013, 179/2013, 180/2013 i 181/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego 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).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.440.2022.1.KB dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: afazja ruchowa, całościowe zaburzenia rozwojowe. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, dane za 2021 r.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki 250 mg
Koszt za opakowanie produktu*	50,00 zł za opakowanie á 100 tabletek
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: <ul style="list-style-type: none"> - afazja ruchowa: 1, - całościowe zaburzenia rozwojowe: 2. • Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: <ul style="list-style-type: none"> - afazja ruchowa: 0, - całościowe zaburzenia rozwojowe: 0.
Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	0
Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	0
Lista innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	-

* Cena produktu to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportu z ZSMOPL z 2021 r.¹).

¹ **Komentarz analityka Agencji:** w zleceniu MZ nie wskazano danych bibliograficznych dla raportu z ZSMOPL z 2021 r.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 14.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne: <https://psychiatria.org.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Pediatryczne: <https://ptp.edu.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych: <https://ptnd.pl/>;
 - Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/wytyczne>;
- europejskie:
 - Autism Europe: <https://www.autismeurope.org/>;
 - NICE (The National Institute for Health and Care Excellence): <http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>;
 - BAP (British Association for Psychopharmacology): <https://www.bap.org.uk/guidelines>;
 - RCSLT (Royal College of Speech and Language Therapists): <https://www.rcslt.org/>;
 - SMC (Scottish Medical Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/AdviceDirectory/SMCAdviceDirectory>;
 - SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network): <https://www.sign.ac.uk/>;
 - HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249601/fr/evaluation-recommandation>;
- światowe:
 - NCG (National Guideline Clearinghouse): <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>;
- inne:
 - NAPNP (National Association of Pediatric Nurse Practitioners): <https://www.napnap.org/>;
 - CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): [https://www.cadth.ca/reports?keywords=&result_type\[0\]=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1](https://www.cadth.ca/reports?keywords=&result_type[0]=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1);
 - Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced_rec_table.aspx;
 - Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *Gammalon*, *aminobutyric acid*, *gamma-aminobutyric*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3² rekomendacje dotyczące leczenia autyzmu. Natomiast dla wskazania: opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych), analogicznie jak we wcześniejszym opracowaniu OT.4311.21.2018, wyszukiwano wytyczne 3 wybranych jednostek chorobowych, w których występuje opóźniony rozwój psychoruchowy i odnaleziono 2 wytyczne dotyczące zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Dla pozostałych wskazań, tj. afazji i pozostałych jednostek chorobowych, w których występuje opóźniony rozwój psychoruchowy (zespół Downa, dziecięce porażenie mózgowe) nie odnaleziono nowszych wytycznych, niż opisane we wcześniejszym opracowaniu (OT.4311.21.2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

² Odnaleziono także wytyczne HAS 2018 dotyczące diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum autyzmu, jednakże nie odniesiono się w nich do farmakologicznej terapii autyzmu, w związku z tym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od opisanego dokumentu HAS 2018 (dostęp dnia: 14.04.2022 r.: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/cpg_asd_diagnostic_assessment_child_teenager_2018.pdf).

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Autyzm	
<p>ESCAP 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia autyzmu</u></p> <p>Interwencje skierowane dla osób z autyzmem powinny koncentrować się na strategiach uczynienia środowiska bardziej „przyjaznym dla autyzmu” oraz na zrozumieniu sposobów, przyczyniających się do wspierania integracji dzieci i dorosłych z autyzmem oraz ich rodzin.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż niewiele interwencji w terapii autyzmu zostało przetestowanych w randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na dużą skalę. W związku z czym, w celu zapewnienia chorym odpowiedniego leczenia i wsparcia, należy opierać się tylko na dowodach naukowych i empirycznych, ale również uwzględniać wskazówki zespołów międzynarodowych ekspertów; zalecenia dotyczące ogólnych strategii leczenia muszą być zgodne z wartościami społecznymi i mieć poparcie osoby z autyzmem i/lub jej prawnych opiekunów.</p> <p>Problemy emocjonalne i behawioralne są powszechne w autyzmie i można rozważyć leczenie farmakologiczne, zwłaszcza gdy modyfikacje środowiskowe lub interwencje psychospołeczne lub inne, oparte na szczegółowej analizie funkcjonalnej, okazują się nieskuteczne. Stosowanie każdego leku należy rozpoczynać od małej dawki, a czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie, w zależności od współwystępującego schorzenia i udokumentowanej odpowiedzi na leczenie. Ponadto, ważne jest, aby rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>W wytycznych wskazano aktualnie (na dzień opracowania dokumentu) zarejestrowane/dopuszczone leki w terapii autyzmu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USA (FDA): <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon – na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem, należy dokładnie monitorować metaboliczne działania niepożądane; - Aripiprazol – na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem. • Europa (EMA): <ul style="list-style-type: none"> - 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; - Melatonina o przedłużonym uwalnianiu – została zatwierdzona w Europie w leczeniu bezsenności w autyzmie (po tym, jak inne środki psychospołeczne okazały się nieskuteczne); <p>Wskazano, iż istnieją doniesienia, że metylofenidat i guanfacyna są skuteczne w leczeniu nadpobudliwości u niektórych dzieci z autyzmem, chociaż są one stosowane bez wskazania w autyzmie, a wiele badań ich dotyczących ma ograniczenia metodologiczne, a przeprowadzony przegląd Cochrane wykazał niewiele dowodów na poparcie stosowania metylofenidatu i guanfacyny w autyzmie.</p> <p>Obecnie nie ma leków do leczenia „podstawowych” objawów autyzmu.</p> <p><i>Jakość i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
<p>BAP 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania i leczenia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ang. Autism spectrum disorder, ASD)</u></p> <p><u>Farmakologiczne terapie w leczeniu podstawowych objawów ASD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • związki serotoninerdyczne: <ul style="list-style-type: none"> - fenfluramina – nie jest już sprzedawana z powodu udowodnionych poważnych działań niepożądanych i nie jest zalecana do stosowania w ASD; - cytalopram – nie jest zalecany w leczeniu głównych objawów u dzieci z ASD (poziom dowodów: Ib) - fluoksetyna i fluwoksamina – brak wystarczających dowodów do zalecania ich stosowania w leczeniu ASD; <p>W wytycznych wskazano, iż w przeglądzie Cochrane stwierdzono, że nie ma dowodów na poparcie stosowania leków serotoninerdycznych u dzieci, natomiast istnieją dane na poparcie ich stosowania u dorosłych, zwłaszcza w przypadku powtarzających się zachowań (poziom dowodów: Ia). Fluoksetyna wydaje się najlepiej tolerowaną spośród środków serotoninerdycznych, ale należy zauważyć, że nie przeprowadzono bezpośrednich porównań fluoksetyny z innymi środkami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • związki glutaminianergiczne: <ul style="list-style-type: none"> - metabotropowy receptor glutaminianu 5 (mGLuR5) – korzyść ze stosowania mGLuR5 u chorych z ASD wydaje się być wątpliwa; - memantyna – niewielkie badanie dotyczące memantyny sugerowało obiecujące efekty, mierzone skalą CGI, jednak późniejsze duże badanie u dzieci z ASD nie wykazało żadnej skuteczności ani w pierwszorzędowym, ani w drugorzędowych punktach końcowych (poziom dowodów: Ib). Dostępne dowody nie potwierdzają rutynowego stosowania memantyny; - d-cykloseryna – chociaż istnieją pewne obiecujące wyniki, obecne dowody nie wskazują na zasadność rutynowego jej stosowania w terapii ASD; - CX516 – dowody nie potwierdzają obecnie zastosowania CX516 w terapii ASD; • antagoniści GABA:

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>- arbaklofen – nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić jego rutynowe stosowanie, potrzebne są dalsze badania w celu dalszej jego oceny w leczeniu ASD;</p> <p>- pregnenolon – w małym badaniu (mała liczebność pacjentów, badanie otwarte, bez grupy kontrolnej) wykazano u dorosłych pacjentów z ASD istotną statystycznie poprawę w skali dot. wycofania społecznego (ABC-Lethargy/Social Withdrawal Scale) (poziom dowodów: IIb) – jednakże autorzy wytycznych wskazują, iż oparcie zaleceń na tym badaniu jest przedwczesne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • blokery receptora dopaminowego (leki przeciwpsychotyczne): <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon – zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu drażliwości u chorych z ASD; - Aripiprazol – zatwierdzony przez FDA w leczeniu drażliwości u chorych z ASD; • inne: <ul style="list-style-type: none"> - metylofenidat – u dzieci z ASD i ADHD stwierdzono umiarkowaną korzyść w zakresie wielkości efektu dla najlepszej dawki w porównaniu z placebo w przypadku inicjacji wspólnej uwagi oraz umiarkowanie duża wielkość efektu dla regulowanych wyników stanu afektywnego (poziom dowodów: Ib). Nie jest jasne, czy w tych wynikach pośredniczy poprawa objawów ADHD. Co więcej, nie ma teoretycznego powodu, aby oczekiwać, że wyniki te zostaną uogólnione na osoby z ASD, które nie mają wysokiego poziomu objawów ADHD; - oksytocyna – dowody dotyczące stosowania jej w leczeniu ASD są obiecujące, ale także niespójne, a największe badanie nie wykazało wyraźnych korzyści; konieczne są dalsze badania, aby w pełni zbadać oksytocynę, zanim będzie można ją zalecić do rutynowego stosowania w terapii ASD. <p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z dotychczasowych badań klinicznych nie wykazały wyraźnej skuteczności stosowania jakiegokolwiek terapii farmakologicznej w rutynowym leczeniu głównych objawów ASD. (S) • Istnieją pewne dowody wskazujące na stosowanie rysperydonu i aripiprazolu w leczeniu powtarzających się zachowań, ale ze względu na potencjalne działania niepożądane nie zaleca się rutynowego ich stosowania. Jeśli są stosowane, klinicyści powinni rozważyć ryzyko i korzyści oraz regularnie je oceniać. (B) <p><i>Kategoria dowodów: Ia – metaanalizy badań randomizowanych; Ib – co najmniej jedno randomizowane badanie; IIa – co najmniej jedno badanie z grupą kontrolną bez randomizacji; IIb – co najmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne; III – nieeksperymentalne opisowe badania, takie jak badania porównawcze, badania korelacyjne i badania kliniczno-kontrolne; IV – raporty lub opinie ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne szanowanych autorzytetów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii I; B – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii II lub ekstrapolowane wyniki dowodów kategorii I; C – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane wyniki dowodów kategorii II; D – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane wyniki dowodów kategorii IV; S – standard dobrej opieki klinicznej.</i></p>
<p>NICE 2013 (aktualizacja z 2021 r.) (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zaburzeń ze spektrum autyzmu u osób poniżej 19 r.ż.</u></p> <p><u>Interwencje farmakologiczne w leczeniu zachowań, które stanowią wyzwanie:</u></p> <p>Należy rozważyć stosowanie leków przeciwpsychotycznych do radzenia sobie z zachowaniami, które stanowią wyzwanie u dzieci i młodzieży z autyzmem, gdy interwencje psychospołeczne lub inne są niewystarczające lub nie można ich przeprowadzić z powodu nasilenia danego zachowania. Leki przeciwpsychotyczne powinny być początkowo przepisywane i monitorowane przez pediatrę lub psychiatrę, który powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zidentyfikować docelowe zachowanie; • zdecydować się na odpowiedni środek do monitorowania skuteczności, w tym częstotliwość i dotkliwość zachowania oraz miarę wpływu leczenia; • ocenić skuteczność i ewentualne działania niepożądane leku po 3–4 tygodniach terapii; • przerwać leczenie, jeśli nie ma oznak klinicznie istotnej odpowiedzi po 6 tygodniach. <p>Nie należy stosować następujących interwencji w leczeniu podstawowych cech autyzmu u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leków przeciwpsychotycznych; • antydepresantów; • leków przeciwdrgawkowych; • diet eliminacyjnych. <p>Nie należy stosować następujących interwencji w leczeniu autyzmu w jakimkolwiek kontekście u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekretyna; • chelatacja; • tlenoterapia hiperbaryczna. <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: nie wskazano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
AAP 2019 (USA)	Opóźniony rozwój psychoruchowy – ADHD
	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia deficytu uwagi/zaburzeń nadpobudliwości (ang. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) u dzieci i młodzieży</u></p> <p><u>Leki w terapii ADHD³</u></p> <p>Dzieci w wieku przedszkolnym mogą doświadczać zwiększonej chwiejności nastroju i dysforii przy stosowaniu leków pobudzających. Żaden z niestymulantów nie został zatwierdzony przez FDA do stosowania u dzieci w wieku przedszkolnym. W przypadku uczniów w wieku szkolnym dowody są szczególnie mocne i wystarczające w przypadku leków pobudzających, ale słabsze w przypadku atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu (w tej kolejności). W przypadku większości nastolatków leki pobudzające są bardzo skuteczne w zmniejszaniu głównych objawów ADHD.</p> <p>Wśród leków niestymulujących, 1 selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego norepinefryny, atomoksetyna i 2 selektywne agonisty receptora α-2 adrenergicznego, guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu i klonidyna o przedłużonym uwalnianiu, również wykazały skuteczność w zmniejszaniu głównych objawów u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym, chociaż ich działanie są mniej długotrwałe niż leków pobudzających.</p> <p><u>Terapie wspomagające</u></p> <p>Jeśli terapia stymulująca nie jest w pełni skuteczna lub ograniczona przez stwierdzone działania niepożądane, można rozważyć zastosowanie terapii wspomagających. W wytycznych wskazano, iż dowody naukowe wskazujące na zasadność stosowania jako terapii wspomagających podawanych wraz z lekami pobudzającymi, wystarczające do uzyskania aprobaty FDA, istnieją jedynie dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu. Inne leki, np. atomoksetyna, stosowane jako terapia wspomagająca w skojarzeniu z lekami pobudzającymi, były stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, przy czym dostępne są ograniczone dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atomoksetyny w połączeniu z lekami pobudzającymi w celu wspomagania leczenia ADHD.</p> <p><u>Kluczowe zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD jest stanem przewlekłym; dlatego powinno się postępować z dziećmi i młodzieżą z ADHD w taki sam sposób, jak z dziećmi i młodzieżą o szczególnych potrzebach zdrowotnych, kierując się zasadami modelu opieki przewlekłej i leczenia domowego. (Grade B, silna rekomendacja) • Dla dzieci w wieku przedszkolnym (4-6 r.ż.) z ADHD, jako pierwszą linię leczenia (jeśli są dostępne) zaleca się stosowanie opartych na dowodach treningów panowania nad zachowaniem przeprowadzanych przez przeszkolonych rodziców (ang. parent training in behavior management, PTBM) i/lub behawioralne interwencje w klasie przedszkolnej. (Grade A, silna rekomendacja dla PTBM) • Można rozważyć stosowanie metylofenidatu, jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, a funkcjonowanie dziecka w wieku od 4 do 5 lat jest oceniane od umiarkowanego do ciężkiego. W obszarach, w których terapia behawioralna oparta na dowodach nie jest dostępna, klinicysta musi rozważyć korzyści i ryzyko rozpoczęcia leczenia farmakologicznego przed ukończeniem 6 roku życia wraz ze szkodą wynikającą z opóźnienia rozpoczęcia takiego leczenia. (Grade B, silna rekomendacja dla metylofenidatu) • Dzieciom w wieku szkolnym (6-12 r.ż.) z ADHD, należy przepisać leki na ADHD zatwierdzone przez FDA wraz z PTBM i/lub interwencjami behawioralnymi prowadzonymi w szkole (najlepiej zarówno PTBM, jak i behawioralne interwencje w klasie). (Grade A, silna rekomendacja dla leczenia behawioralnego) • W przypadku nastolatków (12-18 r.ż.) z ADHD, należy, za zgodą nastolatka, przepisać leki na ADHD zatwierdzone przez FDA. Zachęca się do stosowania, jeśli są dostępne, opartych na dowodach interwencji szkoleniowych i/lub interwencji behawioralnych jako leczenia ADHD. (Grade A, silna rekomendacja dla leczenia behawioralnego) • Dawki leków na ADHD powinny być ściśle dozowane, aby osiągnąć maksymalne korzyści z tolerowanymi skutkami ubocznymi. (Grade B, silna rekomendacja) <p><u>Jakość dowodów:</u> poziom A – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy przeprowadzone na odpowiedniej populacji; poziom B – badania z drobnymi ograniczeniami, spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych; poziom C – pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych albo wiele badań niespójnych lub z licznymi ograniczeniami; poziom D – opinie ekspertów, opisy przypadków, wnioskowanie z pierwszych przesłanek; poziom X – wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić zwalidowanych badań, a istnieje wyraźna przewaga korzyści nad szkodami.</p> <p><u>Sila rekomendacji (Grade):</u> A - spójne badania na poziomie A; B – spójne badania poziomu B lub ekstrapolacje z badań z poziomu A; C – badania poziomu B lub ekstrapolacje z badań z poziomu B lub C; D – dowody z poziomu D lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu; X – nie jest to wyraźny poziom dowodów. Ten poziom jest zarezerwowany dla interwencji, które są nieetyczne lub niemożliwe do zbadania w sposób kontrolowany lub naukowy i w przypadku których przewaga korzyści nad szkodami jest wyraźna.</p>

³ W wytycznych AAP 2019 zawarto link do strony, na której znajduje się wykaz leków aktualnie zatwierdzonych przez FDA do stosowania w leczeniu ADHD: [adhd_med_guide_123021.pdf \(adhdmedicationguide.com\)](https://www.fda.gov/oc/ohrt/adhd-med-guide-123021.pdf) (dostęp dnia: 19.04.2022 r.)
Komentarz analityka Agencji: na liście tej nie ma leku Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>CADDRA 2018 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, postępowania i leczenia ADHD</u></p> <p>W celu doboru leków CADDRA kategoryzuje leki na ADHD w sposób opisany poniżej. CADDRA zaleca, aby klinicyści najpierw rozważyli realne opcje terapii pierwszego rzutu, następnie terapie drugiego rzutu, a dopiero potem leki trzeciego rzutu. Jednak leczenie ADHD musi być zindywidualizowane.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>Środki psychostymulujące o długotrwałym działaniu są lekami pierwszego rzutu. Leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu ADHD to leki zatwierdzone przez Health Canada, które mają najlepszą bazę dowodową, profil korzyści i ryzyka, skuteczność mierzoną wielkością efektu i czasem trwania efektu. Stosowanie długo działających leków na ADHD zmniejsza potrzebę wielokrotnych dawek, a zatem zwiększa podatność na leczenie, pokrycie objawów i odpowiedź na leczenie. Ponadto, w porównaniu z psychostymulantami o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanie długo działających psychostymulantów może zmniejszać efekt odbicia i często wiąże się z lepszą tolerancją.</p> <p>Należy zauważyć, że obie klasy leków pobudzających (metylofenidat i amfetamina) mają podobne profile skuteczności i tolerancji na poziomie populacji. Jednak na poziomie indywidualnym pacjenci mogą reagować lub tolerować jedną klasę lepiej niż drugą. Dlatego CADDRA zaleca odpowiednie badanie obu klas długo działających psychostymulantów przed podjęciem próby leczenia drugiego rzutu.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <p>Atomoksetyna, Guanfacine XR i krótko/średnio działające psychostymulanty są lekami drugiego rzutu.</p> <p>Leki drugiego rzutu to leki zatwierdzone przez Health Canada do leczenia ADHD, ale mogą mieć mniejsze rozmiary efektu, nieoptymalny czas działania w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu lub zmniejszoną tolerancją i profil korzyści i ryzyka. Mogą być stosowane u pacjentów, u których wystąpiły znaczące skutki uboczne, mieli suboptymalną odpowiedź na leki stosowane po raz pierwszy lub nie mają dostępu do leków pierwszego rzutu. Środki niestymulujące można również stosować w połączeniu ze środkami pierwszego rzutu jako potencjalną augmentację dla suboptymalnych odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu. Środki niestymulujące drugiego rzutu są również odpowiednie, gdy środki pobudzające są przeciwwskazane, na przykład, gdy istnieje wysokie ryzyko nie właściwego użycia środków pobudzających.</p> <p><u>III linia leczenia:</u></p> <p>Bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil to przykłady leków trzeciego rzutu. Atypowe leki przeciwpsychotyczne należą do leków stosowanych w chorobach współistniejących powszechnie występujących w ADHD, często w połączeniu z innymi lekami. Są to leki, których stosowanie jest pozarejestrowane lub wiąże się z wyższym ryzykiem lub wyższym profilem skutków ubocznych lub niższym profilem skuteczności. Leczenie farmakologiczne trzeciego rzutu jest na ogół zarezerwowane dla przypadków opornych na leczenie i może wymagać specjalistycznej opieki. Przekroczenie zalecanych przez CADDRA maksymalnych dawek jest opcją leczenia trzeciego rzutu i można je rozważyć po wypróbowaniu regularnych dawek różnych opcji.</p> <p><u>Wybór farmakoterapii</u></p> <p>Podczas omawiania dostępnej farmakoterapii należy stosować zasady świadomej zgody oraz odpowiednią edukację w zakresie leków, zwłaszcza w odniesieniu do wskazań klinicznych, rozsądnych celów leczenia, strategii dawkowania, stopnia skuteczności, działań niepożądanych i kwestii przestrzegania zaleceń. Przy wyborze konkretnego leku do leczenia ADHD, należy brać pod uwagę zarówno czynniki związane z pacjentem, jak i lekiem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma kryteriów dotyczących dopasowania poszczególnych leków do wieku pacjenta – leki na ADHD mogą być stosowane przez całe życie, chociaż nie każdy lek otrzymał „oficjalną” zgodę dla wszystkich grup wiekowych w ramach procesu wymaganego przez Dyрекcję Produktów Terapeutycznych Kanady (ang. the Therapeutic Products Directorate of the Canadian government, TPD). Dla niektórych leków na ADHD (np. guanfacynie XR) brakuje badań i dowodów w niektórych grupach wiekowych. Leczenie pacjentów < 6 r.ż., jeśli konieczne, powinno odbywać się w ramach opieki specjalistycznej. • Żaden konkretny profil kliniczny nie pozwala przewidzieć, który lek będzie lepszy dla danego pacjenta. • Aktualnie nie ma wystarczających dowodów na to, że profil objawów, wywiad rodzinny lub testy genetyczne mogą pomóc w przewidywaniu, który lek w praktyce klinicznej będzie najlepszy dla danej osoby. Chociaż pacjenci reagują inaczej, wszystkie leki zatwierdzone do stosowania w ADHD przez Health Canada mogą zmniejszyć zarówno niedobory uwagi, jak i impulsywne/nadpobudliwe objawy ADHD. <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: nie wskazano</i></p>

Skróty: ESCAP – European Society of Child and Adolescent Psychiatry; BAP – British Association for Psychopharmacology; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; AAP – The American Academy of Pediatrics; CADDRA – Canadian ADHD Resource Alliance.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają kwasu gamma-aminomasłowego jako interwencji w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego. Również wytyczne opisane w ramach wcześniejszych opracowań Agencji (OT.4311.21.2018 i AOTM-OT-431-25/2013) nie wymieniały kwasu gamma-aminomasłowego jako opcji terapeutycznej do stosowania w ww. wskazaniach.

W leczeniu autyzmu i zaburzeń w spektrum autyzmu (ASD) nie wskazują rekomendowanych substancji, jedynie leki aktualnie (na dzień opracowania danych wytycznych) zatwierdzone do stosowania w terapii autyzmu/ASD. Najnowsze wytyczne – wytyczne europejskie (ESCAP 2020) wskazują, 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 dyskinezy i innych 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 Aripiprazol (na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem).

Wytyczne brytyjskie (BAP 2018) również wskazują na możliwość stosowania Risperidonu i Aripiprazolu, jednakże ze względu na potencjalne działania niepożądane nie zalecają rutynowego ich stosowania. Natomiast w zaktualizowanych 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 pracowniu 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.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych 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). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.05.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.21.2018. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z autyzmem, pacjenci z afazją ruchową, pacjenci z afazją czuciową, pacjenci z afazją czuciowo-ruchową oraz chorzy opóźnionym rozwojem psychoruchowym (głównie mowy i funkcji poznawczych).

Interwencja: kwas gamma-aminomasłowy.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu gamma-aminomasłowego w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA: przeglądy systematyczne badań RCT/CCT z metaanalizą, badania CCT oraz badania RCT.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

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

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) nie jest zarejestrowany przez EMA. Ponadto, na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono informacji/ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Informacje na podstawie ulotki⁴

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

3.5. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Również w ramach wyszukiwań przeprowadzonych na potrzeby opracowania poprzednich raportów Agencji (OT.4311.21.2018 i AOTM-OT-431-25/2013), dotyczących zastosowania kwasu gamma-aminomasłowego w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej, afazji czuciowej i afazji czuciowo-ruchowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego (głównie mowy i funkcji poznawczych), nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do opracowania.

⁴ Ulotka dla leku Gammalon, opisana w poprzednim opracowaniu Agencji: OT.4311.21.2018; <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00057221.pdf> (dostęp dnia: 14.04.2022 r.)

4. Opinia Konsultantów Krajowych

Analitycy Agencji zwrócili się do Konsultantów Krajowych w dziedzinach: psychiatrii dzieci i młodzieży, pediatrii oraz neurologii dziecięcej, z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 2 opinie.

Opinie Konsultantów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 3. Opinie Konsultantów dotyczące leku Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy)

Ekspert	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Szpital im. J. Babińskiego Specjalistycznego Psychiatrycznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Łodzi	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej SP SK Nr 6 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II
<p>Zasadność refundowania ocenianej technologii lekowej w ramach importu docelowego</p>	<p>„Nie powinna być refundowana ze względu na brak jednoznacznych danych z badań o skuteczności preparatu w wymienionych wskazaniach.</p> <p>Brak dowodów naukowych przemawiających za skutecznością stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, afazji ruchowej, afazji czuciowej i afazji czuciowo-ruchowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego (głównie mowy i funkcji poznawczych). W związku z powyższym preparat ten nie powinien być finansowany ze środków publicznych.”</p>	<p>„Nie ma wystarczających dowodów, które pozwalałyby rekomendować stosowanie terapii Gammalonem w autyzmie, afazji, opóźnieniu psychoruchowym</p> <p>W mojej opinii nie nastąpiła istotna zmiana co przekonywujących danych na temat zasadności stosowania Gammalonu. w wymienionych stanach klinicznych. W dostępnym piśmiennictwie fachowym jest wiele artykułów opisujących obecność kwasu gammaaminomasłowego- GABA (podstawowego składnika Gammalonu) w różnych strukturach mózgu i jego związek z autyzmem, afazją oraz opóźnieniem psychoruchowym Są to jedynie przesłanki do wnioskowania o możliwej roli GABA w wymienionych problemach klinicznych. Goel.w swoim przeglądowym artykule na temat farmakoterapii w autyzmie pisze, że wyniki dotyczące farmakoterapii z zastosowaniem GABA są niespójne. Generalnie w dostępnym piśmiennictwie nie ma wyników stosowania Gammalonu w właściwie zaplanowanych badaniach klinicznych.”</p> <p>„Nie ma podstaw do uznania zasadności stosowania Gammalonu w autyzmie, afazji i opóźnionym rozwoju psychoruchowym.”</p>
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianych wskazaniach</p>	<p>„U osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD) należy brać pod uwagę leczenie osiowych oraz towarzyszących objawów. Stosowane interwencje zależne są od wieku pacjenta oraz jego możliwości poznawczych . NICE do leczenia objawów kryterialnych rekomenduje różne oddziaływania psychospołeczne o udowodnionej skuteczności, natomiast nie zaleca stosowania leków przeciw psychotycznych, przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych oraz diety eliminacyjnej. Oddziaływania zarówno te, jak i inne specyficzne dla danej jednostki chorobowej, powinny być zarezerwowane do leczenia zaburzeń towarzyszących ASD. Farmakoterapia może być stosowana w leczeniu zaburzeń współtowarzyszących negatywnie wpływających na funkcjonowanie pacjentów. U dzieci w leczeniu zaburzeń snu pomocna może być melatonina, w drażliwości – blokery dopaminy, a w ADHD – metylofenidat, atomoksetyna i guanfacyna.</p> <p>Agencja ds. Żywności i Leków FDA rekomenduje preparaty rysperydonu i arypiprazolu w przypadku drażliwości, agresji i autoagresji, jeśli oddziaływania psychospołeczne nie są wystarczające lub objawy są bardzo ciężkie . Preparaty te nie są refundowane w oparciu o powyższe rekomendacje. Dostępne dane dotyczące stosowania farmakoterapii u pacjentów z ASD mieszczą się w szerokim przedziale od 2,7% do 80%.”</p>	<p>Nie wskazano.</p>

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz 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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.21.2018 i AOTM-OT-431-25/2013.

Na podstawie ww. opracowań wydano negatywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2018 i 178/2013 oraz negatywne Rekomendacje Prezesa nr 63/202018 i 112/2013 (nr w BIP 65/2018 oraz 175/2013, 176/2013, 177/2013, 178/2013, 179/2013, 180/2013 i 181/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego 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).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z danymi MZ w 2021 r. złożono 3 wnioski o refundację leku Gammalon (1 we wskazaniu afazja ruchowa i 2 we wskazaniu całościowe zaburzenia rozwojowe), żaden z ww. wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie.

Rekomendacje kliniczne

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają kwasu gamma-aminomasłowego jako interwencji w leczeniu autyzmu, afazji ruchowej i czuciowej oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego. Również wytyczne opisane w ramach wcześniejszych opracowań Agencji (OT.4311.21.2018 i AOTM-OT-431-25/2013) nie wymieniały kwasu gamma-aminomasłowego jako opcji terapeutycznej do stosowania w ww. wskazaniach.

W leczeniu autyzmu i zaburzeń w spektrum autyzmu (ASD) nie wskazują rekomendowanych substancji, jedynie leki aktualnie (na dzień opracowania danych wytycznych) zatwierdzone do stosowania w terapii autyzmu/ASD: 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), Melatonina o przedłużonym uwalnianiu (zatwierdzona w Europie w leczeniu bezsenności w autyzmie, po tym, jak inne środki psychospołeczne okazały się nieskuteczne), Risperidon (na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem, należy dokładnie monitorować metaboliczne działania niepożądane) oraz Aripiprazol (na pobudzenie i wrażliwość u chorych z autyzmem).

W terapii ADHD wytyczne amerykańskie rekomendują przede wszystkim terapie behawioralne. Natomiast można rozważyć stosowanie metylofenidatu, jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy (dzieci w wieku > 4 r.ż.). Wytyczne kanadyjskie 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).

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Również w wyniku wyszukiwań przeprowadzonych w ramach wcześniejszych ocen produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) (OT.4311.21.2018, AOTM-OT-431-25/2013) nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do opracowań.

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

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono informacji/ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Opinia Konsultantów Krajowych

- Dr n. med. Aleksandra Lewandowska (Konsultantka Krajowa w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży): wnioskowana technologia lekowa „Nie powinna być refundowana ze względu na brak jednoznacznych danych z badań o skuteczności preparatu w wymienionych wskazaniach.”
- Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera (Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej): „Nie ma podstaw do uznania zasadności stosowania Gammalonu w autyzmie, afazji i opóźnionym rozwoju psychoruchowym.”

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w Polsce aktualnie brak jest refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Natomiast refundowany jest wymieniany w wytycznych i zalecany terapii ADHD Metylofenidat (zakres wskazań objętych refundacją: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia).

6. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AAP 2019 Wolraich M.L., Hagan J.F., Allan C., et al.: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019; 144 (4): e20192528. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>.
- BAP 2018 Howes O.D., Rogdaki M., Findon J.L., et al.: Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2018; 1–27. DOI: 10.1177/0269881117741766 journals.sagepub.com/home/jop.
- CADDRA 2018 Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Fourth Edition, Toronto ON; CADDRA, 2018.
- ESCAP 2020 Fuentes J., Hervás A., Howlin P.: ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>.
- NICE 2013 (aktualizacja z 2021 r.) National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. Clinical guideline. Published: 28 August 2013 www.nice.org.uk/guidance/cg170 Last updated: 14 June 2021.

Pozostałe publikacje

- AOTM-OT-431-25/2013 AOTMiT: Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach: mózgowo 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. Raport Nr: AOTM-OT-431-25/2013. Warszawa, 22 sierpnia 2013 r.
- OT.4311.21.2018 AOTMiT: Gammalon (aminobutyric acid) we wskazaniach: autyzm, afazja ruchowa i czuciowa, opóźniony rozwój psychoruchowy (głównie mowy i funkcji poznawczych). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgody na refundację. Nr: OT.4311.21.2018. Data ukończenia: 4 czerwca 2018

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 18.05.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#44	<p>Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh]) OR ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic[Title/Abstract])) OR (Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract])) OR (Autistic Disorder[Title/Abstract])) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Aphasia"[Mesh]) OR (aphasia[Title/Abstract])) OR (aphasia*[Title/Abstract])))) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) OR ("Language Disorders"[Mesh])) OR ("Speech Disorders"[Mesh])) OR (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract])))) 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 Review, from 2018/5/18 - 3000/12/12</p>	95
#32	<p>Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh]) OR ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic[Title/Abstract])) OR (Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract])) OR (Autistic Disorder[Title/Abstract])) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Aphasia"[Mesh]) OR (aphasia[Title/Abstract])) OR (aphasia*[Title/Abstract])))) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) OR ("Language Disorders"[Mesh])) OR ("Speech Disorders"[Mesh])) OR (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract])))) Filters: from 2018/5/18 - 3000/12/12</p>	1 314
#31	<p>Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh]) OR ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic[Title/Abstract])) OR (Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract])) OR (Autistic Disorder[Title/Abstract])) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Aphasia"[Mesh]) OR (aphasia[Title/Abstract])) OR (aphasia*[Title/Abstract])))) OR (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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 (gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract])) AND (((("Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) OR ("Language Disorders"[Mesh])) OR ("Speech Disorders"[Mesh])) OR (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract]))))</p>	4 734

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract]))	
#30	Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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])) AND (((("Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) OR ("Language Disorders"[Mesh])) OR ("Speech Disorders"[Mesh])) OR (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract]))	4 397
#29	Search: (((("Psychomotor Disorders"[Mesh]) OR ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) OR ("Language Disorders"[Mesh])) OR ("Speech Disorders"[Mesh])) OR (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract]))	873 832
#28	Search: (((((speech[Title/Abstract]) OR (speaking[Title/Abstract])) OR (language[Title/Abstract])) OR (cognitive[Title/Abstract])) OR (psychomotor[Title/Abstract])) OR (motormental[Title/Abstract]))	685 837
#27	Search: "Speech Disorders"[Mesh] Sort by: Most Recent	32 027
#26	Search: "Language Disorders"[Mesh] Sort by: Most Recent	51 490
#25	Search: "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh] Sort by: Most Recent	199 076
#24	Search: "Psychomotor Disorders"[Mesh] Sort by: Most Recent	14 191
#23	Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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])) AND (((("Aphasia"[Mesh]) OR (aphasia[Title/Abstract])) OR (aphasia*[Title/Abstract]))	24
#22	Search: (("Aphasia"[Mesh]) OR (aphasia[Title/Abstract])) OR (aphasia*[Title/Abstract])	19 350
#21	Search: aphasia*[Title/Abstract]	15 060
#20	Search: aphasia[Title/Abstract]	14 931
#19	Search: "Aphasia"[Mesh] Sort by: Most Recent	12 715
#18	Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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])) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh]) OR ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic[Title/Abstract])) OR (Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract])) OR (Autistic Disorder[Title/Abstract]))	881
#17	Search: (((("Autistic Disorder"[Mesh]) OR ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic[Title/Abstract])) OR (Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract])) OR (Autistic Disorder[Title/Abstract])	62 359
#16	Search: Autistic Disorder[Title/Abstract]	1 492
#15	Search: Autism Spectrum Disorder[Title/Abstract]	23 077
#14	Search: autistic[Title/Abstract]	14 311
#13	Search: autism[Title/Abstract]	54 204
#12	Search: "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] Sort by: Most Recent	37 358
#11	Search: "Autistic Disorder"[Mesh] Sort by: Most Recent	22 886
#10	Search: (((((((("gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR (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])	84 313
#9	Search: γ-aminobutyric acid[Title/Abstract]	25 991
#8	Search: 4-aminobutanoic acid[Title/Abstract]	36
#7	Search: 4-aminobutyric acid[Title/Abstract]	234
#6	Search: GABA[Title/Abstract]	58 694
#5	Search: Aminalon*[Title/Abstract]	21

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search: Gammalon[Title/Abstract]	8
#3	Search: aminobutyric acid[Title/Abstract]	27 412
#2	Search: gamma-aminobutyric acid[Title/Abstract]	25 991
#1	Search: "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh] Sort by: Most Recent	46 330

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 18.05.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp 4 aminobutyric acid/	46 666
2	gamma-aminobutyric acid.ab,kw,ti.	23 862
3	aminobutyric acid.ab,kw,ti.	24 564
4	Gammalon.ab,kw,ti.	1
5	"Aminalon*".ab,kw,ti.	13
6	GABA.ab,kw,ti.	58 998
7	4-aminobutyric acid.ab,kw,ti.	187
8	4-aminobutanoic acid.ab,kw,ti.	47
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	79 221
10	exp autism/	80 754
11	autism.ab,kw,ti.	67 996
12	autistic.ab,kw,ti.	16 955
13	Autism Spectrum Disorder.ab,kw,ti.	28 171
14	Autistic Disorder.ab,kw,ti.	2 272
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	91 809
16	9 and 15	1 499
17	exp aphasia/	29 434
18	"aphasia*".ab,kw,ti.	20 899
19	17 or 18	32 261
20	9 and 19	68
21	exp language disability/	64 145
22	exp psychomotor disorder/	75 004
23	exp mental disease/	2 223 118
24	exp speech disorder/	94 327
25	"Language Disorder*".ab,kw,ti.	4 018
26	"Psychomotor Disorder*".ab,kw,ti.	189
27	"Neurodevelopmental Disorder*".ab,kw,ti.	17 294
28	"speech disorder*".ab,kw,ti.	2 889
29	language disability.ab,kw,ti.	118
30	speech.ab,kw,ti.	101 310
31	speaking.ab,kw,ti.	44 554
32	language.ab,kw,ti.	207 986
33	cognitive.ab,kw,ti.	560 625
34	psychomotor.ab,kw,ti.	26 955
35	motormental.ab,kw,ti.	5

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
36	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	2 702 479
37	9 and 36	18 865
38	16 or 20 or 37	18 975
39	limit 38 to yr="2018 -Current"	4 445
40	limit 39 to (human and (english or polish))	2 845
41	limit 40 to (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)	197
42	limit 40 to (meta analysis or "systematic review")	178
43	41 or 42	365

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 18.05.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [gamma-Aminobutyric Acid] explode all trees	2 404
#2	gamma-aminobutyric acid	1 875
#3	aminobutyric acid	2 242
#4	Gammalon	3
#5	Aminalon*	1
#6	GABA	2 271
#7	γ-aminobutyric acid	171
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4 482
#9	MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees	1 151
#10	autism	4 205
#11	autistic	1 982
#12	Autism Spectrum Disorder	2 579
#13	Autistic Disorder	1 764
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	4 458
#15	#8 and #14	62
#16	MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees	506
#17	aphasia*	1 868
#18	#16 or #17	1 868
#19	#8 and #18	8
#20	MeSH descriptor: [Language Disorders] explode all trees	1 532
#21	MeSH descriptor: [Psychomotor Disorders] explode all trees	1 172
#22	MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees	8 532
#23	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#24	MeSH descriptor: [Speech Disorders] explode all trees	937
#25	Language Disorder*	171 047
#26	Psychomotor Disorder*	2 731
#27	Neurodevelopmental Disorder*	1 292
#28	language disability	38 572
#29	speech disorder*	3 357

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	speech	9 327
#31	speaking	4 540
#32	language	1 536 172
#33	cognitive	83 151
#34	psychomotor	10 441
#35	motormental	0
#36	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	1 545 089
#37	#8 and #36	4 262
#38	#15 or #19 or #37	4 262
#39	#38 with Cochrane Library publication date from May 2018 to Apr 2022, in Cochrane Reviews and Trial	<u>1 787</u>