



Sialanar[®] (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Warszawa, 18 września 2023 r.

W dniu 18.09.2023 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.17.2023.2.DPM. Pierwotnie analiza została zakończona 13 lutego 2023 r.

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opracowywanie wyników i wniosków.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Kontrola merytoryczna.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	28
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne	33
3.6.3. Dodatkowe publikacje	51
3.7. Ocena homogeniczności.....	52
3.8. Ekstrakcja danych.....	58
3.9. Ocena jakości informacji	59
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	63
3.11. Ocena skuteczności GLI na podstawie badania <i>Parr 2017</i>	67
3.11.1. Wynik w skali DIS.....	67

3.11.2. Wynik w skali DSFS	70
3.11.3. Wynik kwestionariusza TSQM.....	72
3.12. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania <i>Zeller 2012a</i>	73
3.12.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	73
3.12.2. Średnia zmiana wyniku w skali mTDS.....	76
3.12.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	76
3.13. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania <i>Mier 2000</i>	77
3.13.1. Wynik w skali mTDS.....	78
3.13.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS	79
3.13.3. Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów.....	80
3.14. Ocena skuteczności GLI na podstawie długookresowego badania <i>Zeller 2012b</i>	81
3.14.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	81
3.14.2. Średnia zmiana wyniku w skali VAS.....	83
3.14.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	83
3.15. Ocena skuteczności GLI na podstawie badań RWP.....	85
3.15.1. Średni wynik w skali DIS	86
3.15.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	87
3.15.3. Średni wynik w domenie DS skali DSFS	87
3.15.4. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS skali DSFS.....	88

3.15.5. Średni wynik w domenie DF skali DSFS.....	89
3.15.6. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DF skali DSFS.....	90
3.16. Porównanie skuteczności GLI z komparatorem.....	91
3.16.1. Wynik w skali DIS.....	91
3.16.2. Wynik w skali DSFS	94
3.17. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badania <i>Parr 2017</i>	96
3.17.1. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane	96
3.17.2. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerwania leczenia.....	97
3.17.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	98
3.18. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania <i>Zeller 2012a</i>	99
3.18.1. Działania niepożądane	99
3.18.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	100
3.18.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia	100
3.18.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	101
3.18.5. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia.....	102
3.18.6. Wynik w skali mBMRS	103
3.19. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania <i>Mier 2000</i>	104

3.19.1. Zdarzenia niepożądane.....	104
3.19.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	105
3.20. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie długookresowego badania Zeller 2012b	
107	
3.20.1. Zgony.....	107
3.20.2. Działania niepożądane.....	108
3.20.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	108
3.20.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia.....	109
3.20.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia.....	110
3.20.6. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia.....	112
3.21. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej	
113	
3.21.1. Zdarzenia niepożądane.....	113
3.21.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	116
3.22. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie bazy CPRD.....	116
3.22.1. Zgony.....	118
3.22.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia.....	119
3.22.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia.....	125
3.23. Porównanie bezpieczeństwa GLI z komparatorem.....	126
3.24. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	127
3.25. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	130

3.25.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	130
3.25.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	136
3.25.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports i bazy WHO	137
4. Ograniczenia.....	139
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	140
6. Dyskusja	146
7. Załączniki	150
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	151
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji....	153
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla komparatora	153
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	154
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	156
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	158
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	160
7.7.1. Parr 2017	160
7.7.2. Zeller 2012a	162
7.7.3. Mier 2000	164
7.7.4. Zeller 2012b	167
7.7.5. Zanon 2021	169
7.7.6. Reid 2019.....	171

7.7.7. Alrefai 2009.....	173
7.7.8. Basciani 2011	175
7.7.9. Lin 2008	176
7.7.10. Reid 2008.....	177
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla interwencji 179	
7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla komparatora.....	183
7.10. Skale oceny jakości badań.....	186
7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	193
7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	193
8. Spis tabel	195
9. Spis rysunków	200
10. Bibliografia.....	201

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BoNT	toksyna botulinowa
BoNT-A	toksyna botulinowa A
BoNT-B	toksyna botulinowa B
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CP	ang. <i>cerebral palsy</i> – porażenie mózgowe
CPRD	ang. <i>Clinical Practice Research Datalink</i> – Baza Danych Badań Praktyki Klinicznej
DF	ocena częstości ślinienia się
DIS	ang. <i>Drooling Impact Scale</i> – Skala Wpływu Ślinienia
DQ	ang. <i>Drooling Quotient</i> – współczynnik ślinienia
DS	ocena stopnia nasilenia ślinienia się
DSFS	ang. <i>Drooling Severity and Frequency Scale</i> – Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia
EKG	elektrokardiorafia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	ang. <i>Gross Motor Function Classification System</i> – System klasyfikacji funkcji motoryki dużej
HIO	hioscyna
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IPO	ang. <i>intestinal pseudo-obstruction</i> – przewlekła rzekoma niedrożność jelita
IQ	ang. <i>intelligence quotient</i> – iloraz inteligencji
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	słowo kluczowe

m.c.	masa ciała
mBMRS	ang. <i>modified Behavioral and Medical Rating Scale</i> – zmodyfikowana Skala Oceny Behawioralnej i Medycznej
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>the medical dictionary for regulatory activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem
mTDS	ang. <i>Modified Teacher's Drooling Scale</i> – Zmodyfikowana skala oceny mTDS
MU	ang. <i>mouse unit</i> – jednostka mysia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie obliczono
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>Newcastle Ottawa Scale</i> – skala oceny jakości badań Newcastle-Ottawa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	prawdopodobieństwo
pH	ang. <i>potential of hydrogen</i> – ilościowa skala kwasowości i zasadowości roztworów wodnych związków chemicznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
r.ż.	rok życia
RCT	ang. <i>Randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWP	ang. <i>real-world practice</i> – badania rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

SEM	ang. <i>standard error of the mean</i> - błąd standardowy średniej
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia farmakologicznego
TT	ang. <i>treatment-tolerated</i> - populacja tolerująca leczenie
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), bromek glikopironium jest wskazany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.</p> <p>Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym. <u>Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisu ChPL Sialanar®.</u></p> <p>Hipersalacja (ang. <i>sialorrhoea</i>) jest definiowana jako nadmierny przepływ śliny, który ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U jej podstaw mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania. Uznaje się, iż fizjologiczny charakter ślinienia może utrzymywać się do 4 roku życia, po czym przekształca się w stan patologiczny.</p> <p>Ślinotok występuje najczęściej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10%-25%). Chociaż nie jest to stan zagrażający życiu, ślinienie jest związane z problemami fizycznymi, społecznymi i psychologicznymi.</p> <p>Poważne konsekwencje medyczne nadmiernego ślinienia się obejmują zakrzuszenie, zmniejszenie zdolności do kaszlu, a także ciężkie i nawracające infekcje dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc. Powszechne wśród chorych są także infekcje drożdżakowe, odwodnienie, łuszczenie się czy pęknięcie skóry, a także aspiracja śliny.</p>
-------------------------------	------------------	--

	<p>INTERWENCJA</p>	<p>Glikopironium jest kompetycyjnym antagonistą receptorów muskarynowych. Dawka początkowa leku wynosi około 12,8 µg/kg mc. (co odpowiada dawce 16 µg/kg mc. bromku glikopironium) trzy razy na dobę, a następnie jest zwiększana co 7 dni zgodnie ze schematem dawkowania. Produkt leczniczy Sialanar® zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania.</p> <p>Najnowsze wytyczne kliniczne (<i>AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020</i>) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Rekomendacje <i>ZIN 2019, G-BA 2018</i> oraz <i>SMC 2017</i> zwracają głównie uwagę na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka GLI w porównaniu z PLC.</p>
	<p>KOMPARATOR</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba, a wybór komparatora ogranicza się do braku leczenia.</p>
	<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Sialanar® (bromek glikopironium) w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia się oraz jego wpływ na QoL (ocena w zwalidowanej skali DIS); • ocena nasilenia i częstości ślinienia się (ocena w skali DSFS oraz mTDS); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).
	<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
<p>WYNIKI</p>	<p>BADANIA</p>	<p>Ze względu na niską jakość badań bezpośrednio porównujących GLI z PLC zdecydowano się przedstawić wyniki badania <i>Parr 2017</i> o wyższej wiarygodności metodologicznej, w którym zastosowano zwalidowaną skalę DIS. [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Dodatkowo przedstawiono także wyniki badań <i>Zeller 2012a</i> oraz <i>Mier 2000</i>, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z PLC. Należy jednak mieć na uwadze znaczne ograniczenia metodologiczne związane z jakością ww. badań. Ponadto analiza została uzupełniona o badanie z dłuższym okresem obserwacji tj. <i>Zeller 2012b</i> oraz o badania obserwacyjne <i>Zanon 2021</i> i <i>Reid 2019</i>.</p>

SKUTECZNOŚĆ

W badaniu *Parr 2017* po 4 tygodniach terapii GLI zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w skali DIS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Wynik ten uległ redukcji o 26,8 pkt względem wartości początkowych. Kierunek zmian utrzymał się również w 12. tygodniu leczenia, w którym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS o 28,3 pkt względem wartości początkowych. Należy podkreślić, że minimalną istotną klinicznie różnicę wyniku w skali DIS określono na 12,5 punktu. W związku z tym wyniki odnotowane w badaniu *Parr 2017* świadczą o wysokiej skuteczności interwencji.

W populacji chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia odnotowano pogorszenie wyniku w skali DIS o 2,57 pkt. w 4. tygodniu trwania badania. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować o znacznej przewadze GLI względem komparatora.

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Parr 2017* obejmował zmianę średniego wyniku w skali DSFS (między wartością wyjściową, a 4. tygodniem i 12. tygodniem). Wśród chorych stosujących GLI odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 2,9 pkt zarówno w 4., jak i 12. tygodniu obserwacji.

W przypadku chorych niestosujących aktywnego leczenia po około 4 tygodniach obserwacji raportowano zmniejszenie średniego wyniku od 0,57 pkt do wzrostu o 0,2 pkt. Natomiast po 12 tygodniach obserwacji odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 0,1-0,43 pkt.

W związku z tym wyniki w skali DSFS świadczą o wysokiej skuteczności leczenia GLI w porównaniu z brakiem leczenia. Należy zauważyć, że wyniki wskazujące na wysoką skuteczność w porównaniu z komparatorem pozwalają wnioskować o tym, że finansowanie GLI ze środków publicznych w znaczącym stopniu będzie wypełniało lukę terapeutyczną w populacji docelowej.

Wnioski te są spójne z wynikami badań zawierających bezpośrednie porównanie z komparatorem *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*. W badaniu *Zeller 2012a* odpowiedź na leczenie, definiowaną jako poprawę wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty, odnotowano u 73,7% chorych w grupie GLI oraz 17,6% w grupie PLC. Zaobserwowano ponadto istotną statystycznie różnicę między średnim wynikiem w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (3,94 pkt vs. 0,71 pkt na korzyść interwencji badanej). Należy przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie raportowano wśród 52,6% chorych.

Analogiczną sytuację zaobserwowano w badaniu *Mier 2000*. Wśród chorych, otrzymujących GLI średnia poprawa wyniku w skali mTDS po 4 tygodniach leczenia GLI względem wartości początkowych wyniosła 5,67 pkt., w porównaniu do 1,11 pkt. poprawy u chorych, którzy otrzymali PLC.

W długoterminowym badaniu *Zeller 2012b* odpowiedź według mTDS w 24. tygodniu leczenia odnotowano u 52,3% chorych w stosujących GLI.

Wyniki badań eksperymentalnych potwierdzają badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu *Zanon 2021* u chorych leczonych bromkiem glikopironium odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych, które wyniosło 22,3 pkt. Podobnie w badaniu *Reid 2019* średnia zmiana wyniku dla skali DIS osiągnęła wartość 26,9 pkt.

Po tygodniu leczenia GLI w badaniu *Reid 2019* poprawa według skali DIS wystąpiła u 56,5% chorych. Natomiast w badaniu *Zanon 2021* po 14,3 miesiącach leczenia poprawę w skali DIS odnotowano u 76,2% chorych leczonych GLI.

BEZPIECZEŃSTWO

W badaniu *Parr 2017* odnotowywano zaburzenia spodziewane zależne od dawki, wśród których najczęściej występowały złe samopoczucie (39,5%), zaparcia (31,6%), nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej (18,4%) oraz zaczerwienienie/suchość skóry (7,9%). Ze względu na typowy antycholinergiczny charakter glikopirionium zaburzenia te nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane, gdyż spodziewano się możliwości ich wystąpienia w trakcie podawania leku, a stopień ich nasilenia był zależny od dawki leku. U 15,8% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego, które prowadziło następnie do przerwania leczenia, głównie w związku z zaparciami, zaczerwienieniem/suchością skóry oraz nadmiernym wysuszeniem wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej.

Ocena naturalnego przebiegu choroby została przedstawiona na podstawie badań *Basciani 2011* oraz *Alrefai 2009*, gdzie dla ramion kontrolnych nie odnotowano żadnych nieprawidłowości, związanych z bezpieczeństwem. W publikacji *Reid 2008* wspomniano jedynie o braku zaostrzonych stanów dla chorych nieleczonych, natomiast publikacja *Lin 2008* nie zawiera informacji o bezpieczeństwie dla chorych z grupy kontrolnej.

Należy zauważyć, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej różni się między poszczególnymi badaniami i w dużej mierze zależy od przyjętej definicji. Ze względu na brak zastosowanego leczenia w badaniach *Basciani 2011*, *Alrefai 2009* oraz *Reid 2008* nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* w ramieniu chorych stosujących PLC raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które ze względu na brak zastosowania aktywnego leczenia związane były najprawdopodobniej z zaostrzeniem objawów choroby.

W badaniu *Zeller 2012a* odnotowano 75,0% przypadków działań niepożądanych wśród chorych stosujących GLI oraz 38,9% wśród chorych z ramienia placebo. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 100,0% chorych w grupie badanej oraz u 83,3% chorych z grupy kontrolnej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanyimi wśród chorych przyjmujących GLI były suchość w ustach, wymioty, zaparcia oraz przekrwienie śluzówki nosa. Podobna tendencja utrzymywała się wśród chorych z grupy PLC.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Zgodnie z opinią ekspertów ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania można skutecznie zmniejszyć przy precyzyjnym i ostrożnym miareczkowaniu leku, stąd postać leku, jaka została zaproponowana w przypadku produktu leczniczego Sialanar® umożliwia takie postępowanie. Ponadto ważne jest zwrócenie uwagi opiekunów na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami GLI.

Przedstawione dane potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia krótkoterminowego. W związku z tym, że GLI jest substancją stosowaną od wielu lat można przypuszczać, że długoterminowe zdarzenia niepożądane związane z działaniem antycholinergicznym są podobne do tych obserwowanych w krótkim okresie stosowania.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Sialanar® w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym oceniono jako korzystny.

	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<div data-bbox="598 347 1394 705" style="background-color: black; height: 160px; width: 100%;"></div> <p>Zaznaczono, że niektóre zdarzenia, które mogą być działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem glikopironium, występują również u nieleczonych chorych.</p> <p>Stosowana w obecnej praktyce klinicznej konieczność miareczkowania dawki jest bezpośrednio związana z występowaniem działań niepożądanych związanych z dawką leku. Miareczkowanie dawki opiera się na odpowiedzi chorego na leczenie oraz występowaniu działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane o charakterze antycholinergicznym mogą być z powodzeniem ocenione przez opiekuna po rozmowie z lekarzem prowadzącym, a szczegółowe instrukcje dotyczące postępowania w przypadku poszczególnych zdarzeń znajdują się ChPL.</p> <p>Dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wykazały żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem GLI, w tym jego długotrwałego stosowania w preparatach do leczenia ślinotoku.</p>
	<p>WNIOSKI</p>	<p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Sialanar® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną obecnie metodę objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym. W populacji tej istnienie silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

-
- charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa bromek glikopironium przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) dna drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy ze ślinotokiem) oraz interwencji badanej (bromek glikopironium). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor it – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bromku glikopironium w leczeniu ciężkiej postaci

ślinotoku w populacji pediatrycznej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 0.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na trzy części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych;
- trzecia (podetap III) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych dla komparatora.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Przyczynę wykonania podetapu III wyszukiwania i uzasadnienie przyjętych założeń opisano w rozdziale 3.6.2.

W ramach podetapu III bazy główne przeszukiwano w celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatora umożliwiających wykonanie prostego zestawienia badań bez dostosowania. Dla GLI odnaleziono badanie randomizowane (badanie *Parr 2017*). W związku z tym w celu wykonania porównania z interwencją badaną poszukiwano randomizowanych badań eksperymentalnych. Ponadto poszukiwano badań, w których uwzględnione punkty końcowe umożliwiłyby porównanie z badaniami odnalezionymi w I etapie wyszukiwania, tj. odpowiedź na leczenie (wyrażona za pomocą obiektywnych skal DIS i DSFS).

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		

Populacja	<p>Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym</p> <p>Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji obejmującej chorych z ciężką postacią ślinotoku oraz z przewlekłym zaburzeniami neurologicznymi.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli chorzy.
Interwencja	Bromek glikopirionium stosowany zgodnie z ChPL Sialanar®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²	<p>Jako komparatory wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia. 	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).</p>	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap III – bazy główne (wyszukiwanie badań dla komparatora)		
Populacja	<p>Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym</p> <p>Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji obejmującej chorych z ciężką postacią ślinotoku oraz z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli chorzy.
Interwencja	Brak leczenia.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Dowolny	Niezgodny z założonymi.
		n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (wyrażona za pomocą obiektywnych skal spójnych ze skalami zastosowanymi w badaniu <i>Parr 2017</i>, tj. DIS i DSFS); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.

	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy literatury, badania kliniczne inne niż randomizowane, opracowania pogładowe.
	Publikacje pełnotekstowe.	Nie zgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 247 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

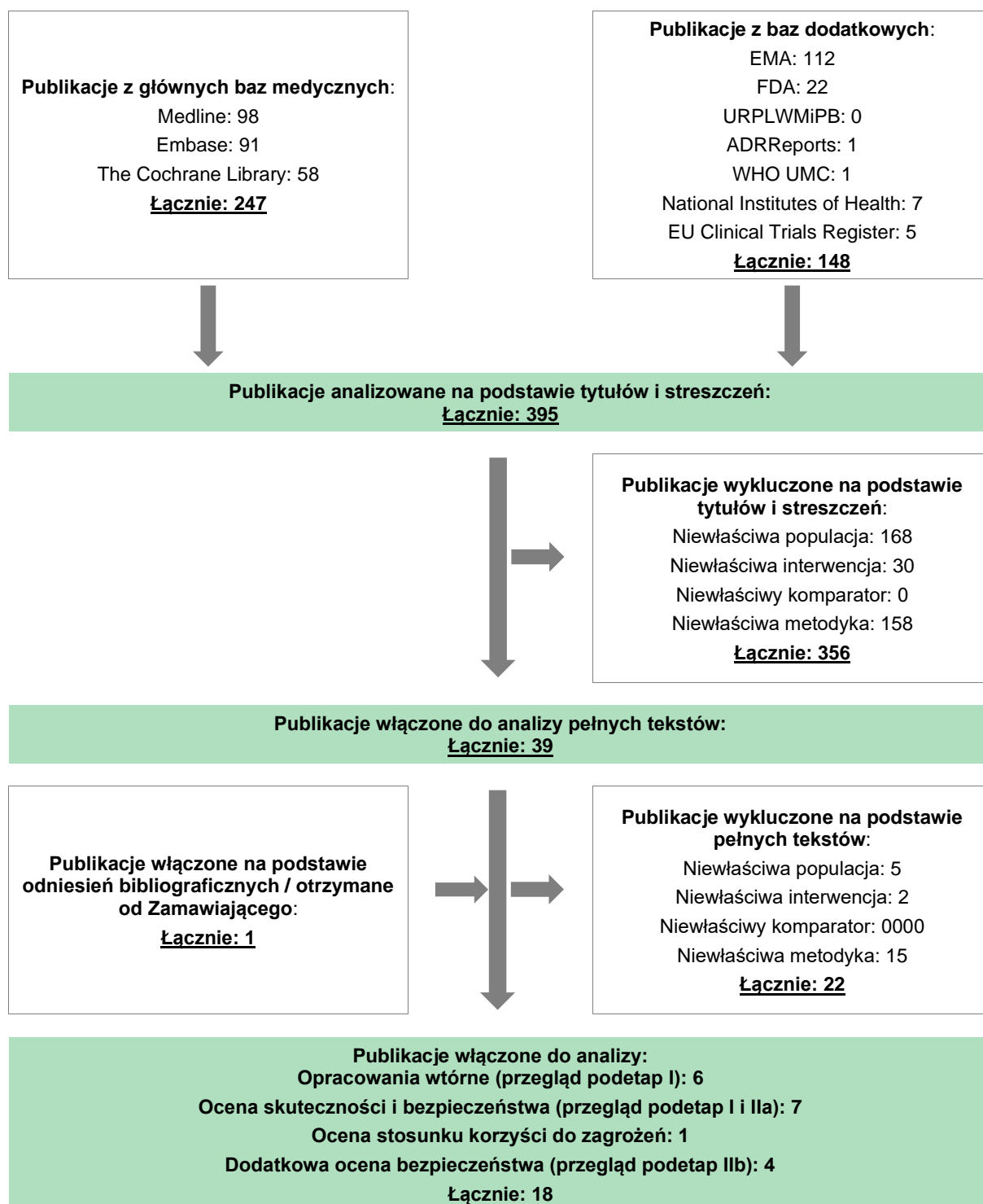
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 22 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 112 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji

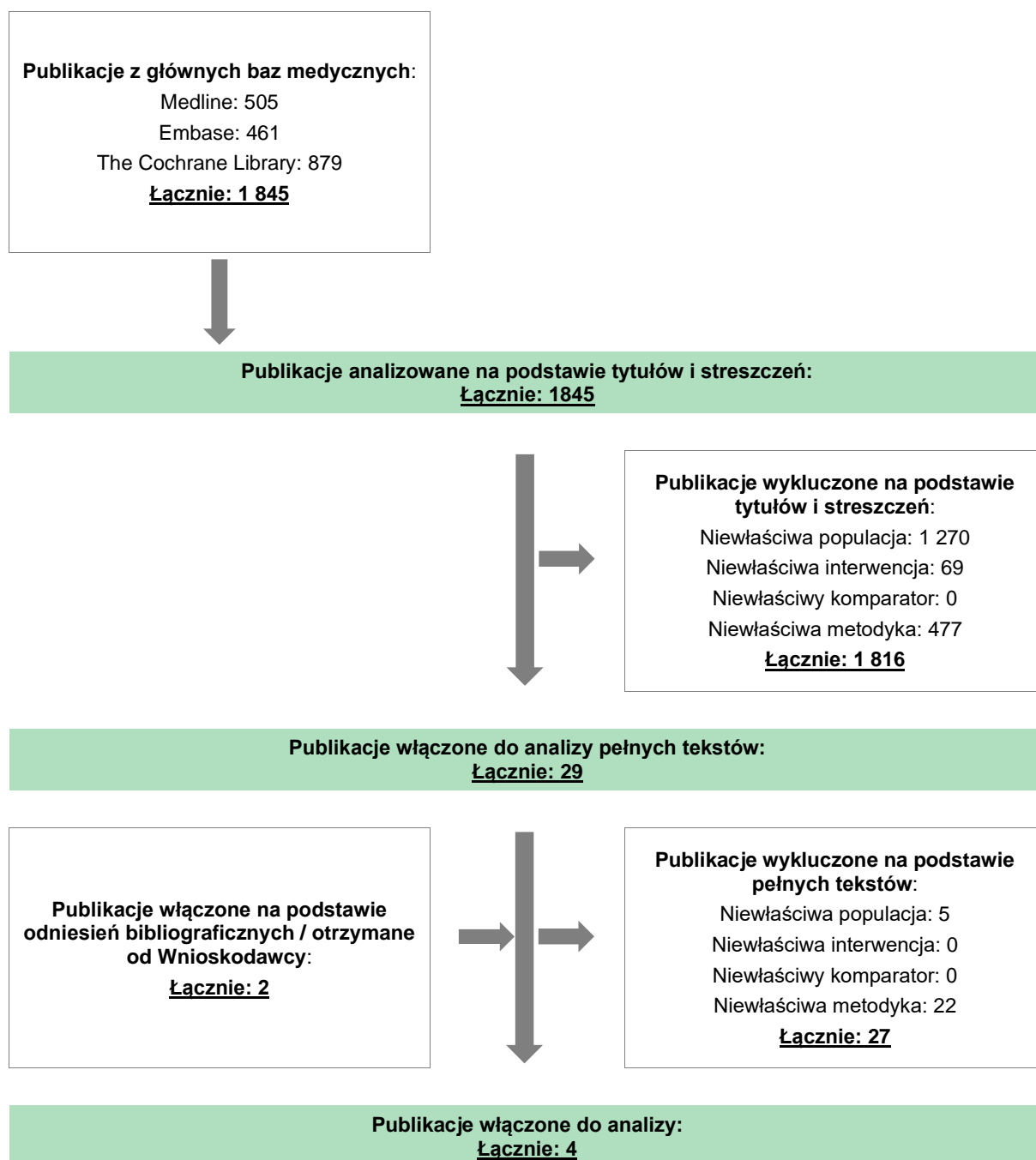


W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej pod kątem badań dla komparatora (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 845 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje (w tym dwie publikacje włączono z doniesień bibliograficznych).

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.9.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora



3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne: *You 2021* oraz *Sridharan 2018*, spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Odnaleziono ponadto 4 przeglądy systematyczne, które również spełniły ww. kryteria: *Walsche 2012*, *Eiland 2012*, *Evatt 2012* oraz *Jongerius 2003*, jednakże ograniczono się jedynie do opisu najnowszych.

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przegląd *You 2021* charakteryzuje się niską jakością, a przegląd *Sridharan 2018* bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż w odnalezionych przeglądach przeszukiwanie baz zakończono nie później niż w kwietniu 2020 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność leków antycholinergicznym w terapii ślinotoku u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, w tym z mózgowym porażeniem dziecięcym. Glikopironium stanowi dotychczas najczęściej badany lek – we wszystkich siedmiu badaniach w przeglądzie *You 2021* wykazano poprawę parametrów ślinienia.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 7.5 i 7.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Obciążona neurologicznie populacja dziecięca stanowi wysoce wrażliwą, wymagającą zapewnienia szczególnych środków ostrożności populację, co dodatkowo komplikuje fakt wykorzystania w leczeniu choroby leku sierociego. W związku z tym postanowiono uwzględnić w charakterystyce badań pierwotnych zróżnicowane pod względem jakości danych badania, w tym również otwarte próby eksperymentalne oraz badania obserwacyjne zarówno prospektywne, jak i retrospektywne.

Zgodnie z *ChPL Sialanar®* bromek glikopironium zalecany jest do stosowania krótkookresowego. Dopuszczalna jest jednak również ciągła terapia (np. w warunkach opieki paliatywnej) lub też leczenie powtarzane okresowo (np. w warunkach niepaliatywnych podczas leczenia przewlekłej choroby) w oparciu o indywidualny stosunek korzyści i ryzyka. W związku z tym już krótkookresowe badania dostarczają istotnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku glikopironium. Jednak w celu przedstawienia pełniejszego obrazu dotyczącego terapii GLI w analizie przedstawiono również badania dla dłuższego okresu obserwacji.

Ze względu na niską jakość odnalezionych badań randomizowanych *Zeller 2012a i Mier 2000* bezpośrednio porównujących GLI z PLC wynikającą m.in. z zastosowania w nich niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywną oceną jakości tych badań przez CADTH, zdecydowano się przedstawić wyniki badania *Parr 2017* o wyższej wiarygodności metodologicznej, w którym zastosowano zwalidowaną skalę DIS. [REDACTED]

[REDACTED] Poszukiwano badań, w których uwzględnione punkty końcowe umożliwiłyby porównanie z badaniem *Parr 2017*, tj. odpowiedź na leczenie (wyrażona za pomocą obiektywnych skal DIS i DSFS). W wyniku przeglądu nie odnaleziono randomizowanych badań eksperymentalnych spełniających kryteria włączenia, w których przedstawiono porównanie plastrów z hioscyną z brakiem leczenia. Dlatego też niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego.

W związku z tym wyniki z badania *Parr 2017* zestawiono z ramieniem naturalnego przebiegu choroby na podstawie odnalezionych badań *Basciani 2011, Alrefai 2009, Lin 2008* oraz *Reid*

2008. Dodatkowo przedstawiono także wyniki badań *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z PLC. Należy jednak mieć na uwadze znaczne ograniczenia metodologiczne związane z jakością ww. badań. Ponadto analiza została uzupełniona o badanie z dłuższym okresem obserwacji tj. *Zeller 2012b* oraz o badania obserwacyjne *Zanon 2021* i *Reid 2019*.

Publikacja *Parr 2017* była pierwszym randomizowanym badaniem, które wykorzystuje protokół ze standardową eskalacją dawki i monitorowaniem działań niepożądanych, aby bezpośrednio porównać skuteczność hioscyny i glikopironium w leczeniu ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych u dzieci. Mimo iż badanie było pojedynczo zaślepienie cechuje się ono wysoką wiarygodnością. Rodzaj leku nie był znany osobie oceniającej wynik. Przydział do grupy znali natomiast opiekunowie dziecka, co związane było z różnymi drogami podania leków.

Pozostałe badania RCT tj. *Mier 2000* oraz *Zeller 2012a* stanowiły porównanie stosowania glikopironium oraz placebo wśród chorych dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych. Podczas gdy badanie *Zeller 2012a* stanowiło poprawnie zaprojektowaną, podwójnie zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną III fazy metodologia zaproponowana przez autorów publikacji *Mier 2000* miała na celu ustalenie optymalnej dawki dla glikopironium w ww. chorobie. Badanie *Mier 2000* było badaniem *cross-over*.

Ze względu na fakt, że obydwie publikacje prezentowały dane dla nielicznej populacji chorych w analizie przedstawiono również długookresowe badanie jednoramienne *Zeller 2012b*, w którym analizą objęto 137 chorych, dając tym samym szerszą perspektywę w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa leku. Ponadto, populacja badana różniła się od populacji spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy ze względu na uwzględnienie w niej również chorych z umiarkowaną postacią ślinotoku, podczas gdy zgodnie z ChPL Sialanar® lek wskazany jest do stosowania u chorych z jego ciężką postacią. Badanie to zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ stanowi cenne uzupełnienie analizy głównej, świadczące o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania glikopironium w populacji dziecięcej z defektami w obrębie układu nerwowego.

Odnaleziono również dwa badania obserwacyjne, wśród których badanie *Zanon 2021* stanowiło nieliczną próbę, obejmującą populację pediatryczną chorych leczonych GLI we włoskim szpitalu dziecięcym. Pomimo retrospektywnego charakteru badania, zastosowano

w nim długi okres obserwacji. Kolejną publikacją było prospektywne badanie *Reid 2019*, porównujące stosowanie triheksyfenidylu, glikopironium oraz plastrów ze skopolaminą wśród chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ślinienia się. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia z glikopironium – nie analizowano danych z ramienia referencyjnego, ponieważ nie spełniało ono kryterium włączenia do niniejszej analizy. W publikacji podkreślono, że badanie *Reid 2019* miało na celu dostarczyć lekarzom wskazówek dotyczących wyboru najbardziej odpowiedniego leku i udostępnić informacje w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa oraz przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

We wszystkich badaniach oprócz *Zeller 2012b* uczestniczyli chorzy z ciężkim i obfitym ślinotokiem. U 32,1% chorych uczestniczących w badaniu *Zeller 2012b* występował umiarkowany ślinotok, podgrupa ta nie spełniała kryterium populacji określonego w ChPL Sialanar®. Wyniki z ww. badania zdecydowano się jednak przedstawić ze względu na dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu *Parr 2017* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wyniósł 29%. U pozostałych chorych uczestniczących w badaniu występowały inne zaburzenia neurologiczne. W badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* odsetek chorych z CP wyniósł odpowiednio 84% i 92%. W badaniu *Zeller 2012b* uczestniczyło 70% chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym. Natomiast w badaniach obserwacyjnych *Zanon 2021* i *Reid 2019* odsetek ten był znacząco niższy i wynosił odpowiednio 33% i 36%. Należy podkreślić, że w ocenie skuteczności leczenia ślinotoku kluczowe znaczenie ma jego nasilenie, a nie choroba neurologiczna, w przebiegu której występuje ślinotok. W związku z tym wiarygodność wnioskowania należy ocenić jako wysoką, ponieważ we wszystkich badaniach oprócz *Zeller 2012b* brali udział chorzy ze ślinotokiem o nasileniu ciężkim do obfitego.

W badaniach *Zeller 2012a* i *Zeller 2012b* stosowano doustny roztwór glikopirrolatu (1 mg/5 ml) zgodnie z *SmPC Cuvposa*®. Dawkowanie rozpoczynano od 0,02 mg/kg trzy razy na dobę i miareczkowano zwiększając dawkę o 0,02 mg/kg co 5-7 dni przez 4 tygodnie do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej 0,1 mg/kg, nie większej jednak niż 3 mg trzy razy na dobę.

W badaniu *Mier 2000* zastosowano pokruszone i zamknięte w żelatynowej kapsułce tabletki Robinul® zawierające glikopironium. W badaniu zastosowano następujące dawkowanie dla dzieci o wadze <30kg: tydzień 1: 0,6mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę. W przypadku dzieci o wadze >30kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę, tydzień 4: 3,0 mg/dawkę.

Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI wśród 27 dzieci, które ukończyły badanie, wynosiła 2,49 mg na dawkę (zakres 1,2 - 3,0 mg). Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI na kilogram masy ciała wynosiła 0,11 mg/kg na dawkę (zakres: 0,04 - 0,2 mg/kg). W związku z tym na podstawie badania *Mier 2000* określono, że dawkowanie GLI można rozpoczynać od 0,04 mg/kg trzy razy na dobę.

W badaniu *Parr 2017* początkowa dawka wynosiła 0,4 mg/kg trzy razy na dobę, którą następnie co tydzień zwiększano o 0,02 mg/kg. Stosowano maksymalnie 2 mg leku na dawkę 3 razy/dobę, co odpowiada 0,2 mg/kg przy najmniejszej dopuszczalnej masie ciała 10 kg. W publikacji *Parr 2017* podano informacje, że zastosowano dawkowanie bromku glikopironium zgodne z zaleceniami *British National Formulary for Children / Association of Paediatric Palliative Medicine*. W publikacji tej przedstawiono dawkowanie dostępnego w Zjednoczonym Królestwie doustnego roztworu Glycopyrronium Bromide® (1 mg/5 ml), stanowiącego odpowiednik produktu leczniczego Cuvposa®. Zgodnie z *SmPC Glycopyrronium Bromide®* dawkowanie leku jest takie samo jak dawkowanie przedstawione w *SmPC Cuvposa®*. W *British National Formulary for Children* zalecono natomiast dawkę początkową wynoszącą 0,4 mg/kg trzy razy na dobę [BNF 2017, SmPC Glycopyrronium Bromide®, SmPC Cuvposa®].

W badaniu obserwacyjnym *Zanon 2021* roztwór glikopironium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzano w aptece Instytutu Pediatrii z użyciem buforu fosforanowego w celu uzyskania pH ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. W publikacji podano informację, że początkowa dawka roztworu glikopirrolatu wynosi zazwyczaj 0,02 mg/kg trzy razy na dobę, a maksymalna zalecana dawka wynosi 0,1 mg/kg trzy razy na dobę, nie przekraczając 1,5-3 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Dawkowanie jest więc zgodne z *SmPC Cuvposa®*.

W badaniu obserwacyjnym *Reid 2019* podano jedynie informacje, że leki były przepisywane zgodnie z miejscową praktyką kliniczną rozpoczynając od małej dawki i stopniowo zwiększając ją przez 2 do 4 tygodni, aż do uzyskania zadowalającej kontroli ślinienia lub wystąpienia działań niepożądanych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EMA 2016* dane z porównawczego badania biodostępności przeprowadzonego przez Wnioskodawcę u zdrowych osób dorosłych wskazują, że Sialanar® (0,4 mg/ml) jest średnio o około 25% bardziej biodostępny niż Cuvposa®. Maksymalna ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki 2 mg produktu leczniczego Sialanar® jest o około 21% większa niż po podaniu takiej samej dawki produktu Cuvposa®. W

związku z tym dawkowanie odpowiednio dostosowano w *ChPL Sialanar*® określono o 20% mniejszą dawkę początkową i o 20% mniejsze przyrosty dawki, co odzwierciedla fakt, że ekspozycja po podaniu leku Sialanar® jest w przybliżeniu o 20-25% większa niż po podaniu produktu Cuvposa®. W *EMA 2016* określono, że schemat dawkowania bromku glikopironium określony w *ChPL Sialanar*® jest właściwy [EMA 2016].

W żadnym z badań nie stosowano leczenia wspomagającego.

W każdym z badań przedstawiono glikopironium jako najlepszą opcję terapeutyczną bądź osiągnącą klinicznie istotną skuteczność oraz bezpieczeństwo w analizowanym w raporcie wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Parr 2017	RCT, pojedynczo zaślepione, z aktywnym komparatorem, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 4/5 (badanie zaślepione pojedynczo).	12 tygodni	Chore dzieci z problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych.	Grupa badana: HIO n=49; Grupa kontrolna: GLI n= 41.	Schemat dawkowania leku w grupie HIO wyglądał następująco: tydzień 1: ¼ plastra; tydzień 2: ½ plastra; tydzień 3: ¾ plastra; tydzień 4: cały plaster. Plaster był zwykle umieszczany pod uchem z nałożonym na niego opatrunkiem okluzyjnym i wymieniany co 3 dni.	Schemat dawkowania w grupie GLI wyglądał następująco: tydzień 1: 40 µg/kg/dawkę; tydzień 2: 60 µg/kg/dawkę; tydzień 3: 80 µg/kg/dawkę; tydzień 4: 100 µg/kg/dawkę. Stosowano maksymalnie 2 mg leku na dawkę, dawkując lek 3 razy/dobę. Lek był podawany doustnie lub przez rurkę do karmienia.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Zanon 2021	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 5/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych).	Średni okres obserwacji: 14,3 miesiąca	Chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się.	Grupa badana: GLI n=21;	Roztwór glikopironium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzonego z użyciem buforu fosforanowego w celu uzyskania pH ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. Interwencja była podawana drogą doustną.	n/d
Reid 2019	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **	52 tygodnie lub mniej, w przypadku potrzeby wcześniejszego odstawienia leku.	Chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się.	Grupa badana: GLI n=62.	Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania GLI.	n/d
Zeller 2012a	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane	Jadad: 5/5	Listopad 2002 r. - kwiecień 2007	Chore dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub	Grupa badana: GLI n=19;	Podczas pierwszych 4 tygodni dawki były miareczkowane co tydzień do uzyskania optymalnej	Doustny roztwór PLC (o podobnym kolorze i smaku GLI) trzy razy dziennie.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<p>placebo, wielośrodkowe, fazy III</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		r. ⁵ Okres obserwacji wynosił 8 tygodni	innych schorzeń neurologicznych.	Grupa kontrolna: PLC n= 17.	<p>odpowiedzi, ale nie przekraczały 1,5-3,0 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Optymalna tolerowana dawka została osiągnięta w 4. tygodniu. Oceniano pięć poziomów dawek (0,02 mg/kg trzy razy dziennie, 0,04 mg/kg trzy razy dziennie, 0,06 mg/kg trzy razy dziennie, 0,08 mg/kg trzy razy dziennie i 0,1 mg/kg trzy razy dziennie). Po osiągnięciu optymalnego poziomu dawki, chorzy kontynuowali przyjmowanie tego samego leku i dawki, łącznie przez 8 tygodni.</p>	
Zeller 2012b	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, wielośrodkowe, stanowiące przedłużenie badania Zeller 2012a;</p>	NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania);	kwiecień 2007 r. - maj 2008 r. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	Chore dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych.	Grupa badana: GLI n=137.	<p>Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg m.c. trzy razy na dobę, a następnie miareczkowano ją po 0,02 mg/kg m.c. co 5-7 dni przez 4 tygodnie do optymalnej dawki podtrzymującej⁶ lub maksymalnej dawki 0,1</p>	n/d

⁵ Tymczasowo wstrzymano zapisy od listopada 2005 do września 2006 (10 miesięcy) do czasu otrzymania przez GLI statusu leku sierociego.

⁶ Optymalna dawka została zdefiniowana jako taka, przy której chory odniósł maksymalną korzyść z zastosowania leku (największa poprawa w zakresie ślinienia się) przy minimalnych działaniach niepożądanych, przy czym zwiększenie i zmniejszenie dawki zostało ustalone przez badacza w porozumieniu z rodzicem/opiekunem.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d					mg/kg m.c., ale nie większej niż 3 mg trzy razy na dobę.	
Mier 2000	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, naprzemienne, mające na celu ustalenie dawki optymalnej; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji, brak opisu sposobu zaślepienia,)	8 tygodni, po czym nastąpił 1-tygodniowy okres pozbywania się z ustroju uprzednio stosowanych substancji. Kolejno miał miejsce drugi – również tygodniowy okres obserwacji, po którym nastąpiło odwrotne przydzielenie chorych do ramion, trwające również 8 tygodni;	Chore dzieci w problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych	Grupa badana: GLI i PLC n=37.	Dzieci o wadze <30kg: tydzień 1: 0,6mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę; Dzieci o wadze >30kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę, tydzień 4: 3,0 mg/dawkę;	PLC (tabletki ze sproszkowanej laktozy lub celulozy); Interwencję lub PLC podawano drogą doustną 3 razy dziennie: rano, wczesnym popołudniem i wieczorem.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W badaniu *Zeller 2012a*, obejmującym populację chorych z uprzednio zdiagnozowanym porażeniem mózgowym, upośledzeniem umysłowym lub innym schorzeniem neurologicznym związanym z problemem ślinienia się, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź na leczenie, mierzona w skali mTDS. W badaniu *Parr 2017* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wynik w skali DIS, również skupiając wokół siebie populację dzieci z dysfunkcjami w dziedzinie neurologii.

Populacja ITT badania *Zeller 2012a* obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, wśród których znalazło się dwóch chorych, którzy zostali przydzieleni do grup przed zmianą protokołu, który zakładał zmianę górnej granicy wieku, przez co nie spełniali oni już kryteriów włączenia do badania. W związku z tym skuteczność oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, którzy mieścili się w przedziale wiekowym określonym w ostatecznym, zmienionym protokole i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

W badaniach *Parr 2017* analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (populacja ITT).

W raporcie dokonano oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie danych na temat wystąpienia zdarzeń i działań niepożądanych.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
mTDS	Zeller 2012a Zeller 2012b Mier 2000	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012a</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, opartą o zmianę stopnia (nasilenia i częstotliwości) ślinienia się, mierzonego przez rodziców/opiekunów za pomocą skali mTDS. Oceny dokonywano na początku badania oraz w tygodniach 2, 4, 6 i 8. mTDS składa się z 9-punktowej skali, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często; • odpowiedź na leczenie, definiowana jako poprawa wyniku w skali mTDS o co najmniej 3 punkty w 8. tygodniu leczenia. <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (TDS) początkowo był definiowany jako odsetek chorych odpowiadających na leczenie na podstawie zmiany stopnia (nasilenia i częstotliwości) ślinienia. Na prośbę FDA zastąpiono go "dychotomizowanym mTDS", zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012a</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobowy średni wynik w skali mTDS w ocenie rodzica/opiekuna w tygodniach 2, 4 i 6; <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012b</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowaną jako poprawa wyniku w skali mTDS o co najmniej 3 	Im wartości parametrów nasilenia i częstotliwości ślinienia się są bliższe wartościom prawidłowym (im są niższe) tym większa skuteczność leczenia.	<p>mTDS, ze względu na subiektywny charakter oceny wyników stanowi ograniczenie badania [NICE 2017].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>

		<p>punkty w 24. tygodniu względem początku badania</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Mier 2000</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DS (mTDS) po 4. tygodniu stosowania najwyższej dawki; • odsetek chorych z poprawą wyniku w skali DS (mTDS) o co najmniej 4 punkty w zależności od poziomu dawki. 		
DIS	<p><i>Zanon 2021</i> <i>Reid 2019</i> <i>Parr 2017</i> <i>Reid 2008</i></p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Parr 2017</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DIS po 4 tygodniach leczenia. <p>DIS jest narzędziem przeznaczonym dla rodziców i opiekunów dzieci, u których występuje ślinotok. Składa się z 10 pytań, a na każde z nich należy odpowiedzieć, korzystając z 10-punktowej skali, w której wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ ślinienia się na jakość życia. Pytania mają na celu ocenę postrzegania przez rodziców stopnia zaawansowania ślinotoku, a także uwzględnienie aspektu społecznego, samopoczucia dziecka i wpływu na opiekuna. Wynik 9 lub 10 oznacza bardzo dobrą lub doskonałą redukcję ślinienia, 7 lub 8 - dobrą redukcję, 5 lub 6 – znikomą redukcję lub jej brak, a wynik poniżej 5 – pogorszenie stanu (wzmoczone ślinienie) [Reid 2010].</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> stanowiła średnia zmiana w skali DIS względem wartości początkowych w 4. i 12. tygodniu badania.</p> <p>W badaniu <i>Zanon 2021</i>, <i>Reid 2019</i> oraz <i>Reid 2008</i> oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DIS; 	<p>Im wyższa wartość w zakresie 100-punktowej skali tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Skala DIS została opracowana w celu oceny długoterminowych zmian w zakresie wpływu ślinienia się u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi. Używa się jej w celu ilościowego określenia krótko- i średnioterminowych korzyści z leczenia i kontrolowania ślinienia się. Domeny zawarte w ostatecznej wersji skali DIS zostały wybrane ze względu na ich zdolność do zmiany po interwencji i były oceniane w 10-punktowej skali, aby zoptymalizować poziom ich czułości. Ze względu na fakt, iż poziom ślinienia się nie jest jednostajny w czasie, każda domena jest</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DIS. 		<p>oceniań w odniesieniu do tygodnia, w celu zminimalizowania zmienności pomiaru [Reid 2010].</p> <p>Badania potwierdzają przydatność skali DIS jako narzędzia oceny wpływu interwencji kontrolujących wydzielanie śliny na ślinienie się u dzieci z zaburzeniami rozwoju. Wykazano, że skala zachowuje się zgodnie z oczekiwaniami w badaniach nad poprawnością, ma dobrą rzetelność powtarzalności testu wśród dzieci ze stabilną postacią choroby i reaguje na zmiany u dzieci, które zostały poddane interwencji w zakresie kontroli ślinienia [Reid 2010]. Jest to równoznaczne z tym, że różnica między dwiema parami pomiarów powinna znajdować się w granicach dwóch odchyłeń standardowych od średniej [Reid 2010].</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica wyniku według DIS została</p>
--	--	---	--	--

				oszacowana na 12,5 punktu [Reid 2019].
DSFS	<p>Zanon 2021 Parr 2017 Basciani 2011 Alrefai 2009 Lin 2008</p>	<p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> oraz punkt końcowy w badaniu <i>Basciani 2011</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę średniego wyniku w skali DSFS (między wartością wyjściową, 4. tygodniem i 12. tygodniem) <p>Skala DSFS służy do oceny nasilenia i częstotliwości ślinienia się. Stopień nasilenia (DS) ślinienia oceniany jest przy pomocy 5-stopniowej domeny od 1 (suchy) do 5 (obfite ślinienie się). Częstotliwość ślinienia się (DF) sklasyfikowano w 4-stopniowej skali od 1 (brak ślinienia się) do 4 (ciągłe ślinienie się) [Rashnoo 2015].</p> <p>W badaniu <i>Zanon 2021</i> uwzględniono ocenę następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wynik oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie w domenie DS skali DSFS • średni wynik oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie w domenie DF skali DSFS 	<p>Im wartości parametrów nasilenia i częstotliwości ślinienia się są bliższe wartościom prawidłowym (im są niższe) tym większa skuteczność leczenia</p>	<p>Skala DSFS jest przydatna do różnicowania dzieci pod względem nasilenia i częstotliwości ślinienia się. Skala DSFS jest uznawana za użyteczny i odpowiedni sposób pomiaru zmian w ślinieniu się, ponieważ wpływ ślinienia się na rodziny, opiekunów i chorych ma decydujące znaczenie przy ocenie zadowolenia z wyników interwencji kontrolujących wydzielanie śliny [Reid 2010].</p> <p>Co więcej, silny związek między DSFS, a stopniem ślinienia⁷ (DQ, ang. <i>Drooling Quotient</i>) sugeruje, że DSFS, jako szybsza i łatwiejsza do uzyskania miara ślinienia się, mogłaby być stosowana zamiast DQ, w szczególności w warunkach</p>

⁷ Parametr stanowi obiektywną ocenę ślinienia, rejestrując obecność lub brak śliny co 15 sekund w czasie 10 minut

				ograniczonego czasu pomiaru. Jest to również szczególnie ważne dla chorych, u których trudno jest uzyskać ocenę parametru DQ [Rashnoo 2015].
TSQM	<i>Parr 2017</i>	<p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali TSQM w 4. i 12. tygodniu. TSQM składa się z czterech domen: skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda i ogólne zadowolenie, każde z pytań posiada 7-stopniową skalę [TSQM]. 	Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	<i>Zeller 2012a</i> <i>Zeller 2012b</i> <i>Mier 2000</i>	<p>W badaniu <i>Zeller 2012a</i> i <i>Zeller 2012b</i> zasadność zastosowania leczenia została oceniona w grupie rodziców/opiekunów oraz w grupie badaczy. Oceny leczenia dokonano przy użyciu 5-punktowej skali (od 1 – „zdecydowanie zgadzam się” do 5 – „zdecydowanie nie zgadzam się”) w odniesieniu do stwierdzenia „jest to leczenie, które warto zastosować”, odpowiednio w 8. tygodniu obserwacji lub podczas ostatniej wizyty.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Zeller 2012b</i> obejmował ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę stopnia ślinienia się na przestrzeni 24 tygodni leczenia przez opiekuna, określoną przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>visual analogue scale</i>). <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Mier 2000</i> obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę opiekuna dotyczącą zapachu śliny oraz suchości ubrania chorego 	<p>Im wyższy wynik, w zakresie 5-punktowej skali z badania <i>Zeller 2012a</i> i <i>Zeller 2012b</i> tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższy odsetek respondentów, deklarujących redukcję skutków ślinienia się w badaniu <i>Mier 2000</i>, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im niższy wynik w skali VAS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest	Wzrost liczby zdarzeń/działań	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania

		<p>często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 	<p>niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im niższy wynik w skali mBMRS, tym mniej występujących działań niepożądanych.</p>	<p>niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>
--	--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		
<p>mBMRS</p>	<p>Zeller 2012a</p>	<p>Drugorzędowy punkt końcowy obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę przy użyciu mBMRS; <p>mBMRS jest skalą mierzącą częstość występowania 28 wstępnie określonych objawów podczas każdej wizyty przy użyciu skali od 1 do 4 (1 - wcale, 2 - trochę, 3 - dość dużo, a 4 - bardzo dużo). Skala ta może być wykorzystywana przez rodziców/opiekunów do identyfikacji możliwych zachowań i efektów fizjologicznych związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących badany lek. Wynik w skali mBMRS określany był podczas każdej wizyty tylko wtedy, gdy nie brakowało żadnego z określonych w skali 28 objawów. Składowymi skali mBMRS są podskale behawioralna i objawowa, definiowane jako średnie odpowiednio dla pierwszych 12 i kolejnych 16 objawów. Zmiana dodatnia odzwierciedlała poprawę, a zmiana ujemna - pogorszenie.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA assesment report, ChPL Sialanar®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 publikacji FDA [FDA 2018];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące trwające badania kliniczne, w fazie aktywnej rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

Badania wykorzystane do porównania skuteczności GLI na tle PLC lub braku leczenia były badaniami randomizowanymi. Pomimo faktu, iż specyfika interwencji utrudnia przeprowadzenie badania podwójnie zaślepionego, praktyka ta została zastosowana z powodzeniem w badaniu *Lin 2008* oraz *Alrefai 2009*. Wśród porównywanych badań, publikacje *Basciani 2011* oraz *Reid 2008* były badaniami otwartymi, natomiast publikacja *Parr 2017* badaniem zaślepionym pojedynczo.

Liczba chorych w badaniach różniła się w sposób umiarkowany. W badaniu *Parr 2017* w ramieniu interwencji badanej uczestniczyło 41 chorych. Natomiast w badaniach dla komparatora od 24 do 7 chorych. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku okresu obserwacji. W badaniu *Parr 2017* oraz *Basciani 2011* okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Czas trwania obserwacji dla pozostałych badań wynosił od 16 do 24 tygodni. Kryteria włączenia do badania były porównywalnie tożsame dla wszystkich publikacji, z wyjątkiem wieku włączonych chorych – badanie *Parr 2017* uwzględniało chorych >35 mies. do <16 r.ż., a badanie *Reid 2008* zawężało grupę włączonych chorych do 6-18 r.ż.

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z ciężkim i obfitym ślinotokiem. W badaniu *Parr 2017* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wyniósł 29%. U pozostałych chorych uczestniczących w badaniu występowały inne zaburzenia neurologiczne. W odniesieniu do wyników dla naturalnego przebiegu choroby w badaniach *Basciani 2011*, *Lin 2008* oraz *Alrefai 2009* brali udział wyłącznie chorzy z CP. Natomiast w badaniu *Reid 2008* uczestniczyło 75% chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Średni wynik w skali DSFS na początku badania dla publikacji *Parr 2017* wyniósł 7,6 pkt. i był on porównywalny z wynikami dla populacji w badaniach *Basciani 2011*, *Lin 2008* oraz *Alrefai 2009*. W badaniu *Reid 2008* wynik ten nie był dostępny, kryterium włączenia do badania stanowiło jednak znaczne nasilenie ślinotoku. Ponadto w badaniu przedstawiono początkowy wynik w skali DIS, który wynosił 59,2 pkt. i był zbliżony do wartości tego parametru w badaniu *Parr 2017*.

Interwencja GLI z badania *Parr 2017* była porównywana z PLC w przypadku publikacji *Lin 2008* oraz *Alrefai 2009* oraz brakiem leczenia w przypadku *Basciani 2011* oraz *Reid 2008*.

W badaniach *Basciani 2011*, *Alrefai 2009* oraz *Lin 2008* odpowiedź na leczenie oceniano według skali DSFS, natomiast w badaniu *Reid 2008* zastosowano skalę DIS. Zarówno skala DSFS, jak i skala DIS została wykorzystana do pomiaru efektów leczenia w badaniu *Parr 2017*.

Uwzględniając charakterystyki badań ich homogeniczność można uznać za wysoką.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Parr 2017, Basciani 2011, Lin 2008, Alrefai 2009 i Reid 2008* – charakterystyka chorych

Parametr		Porównywane badania				
		<i>Parr 2017</i>	<i>Basciani 2011</i>	<i>Lin 2008</i>	<i>Alrefai 2009</i>	<i>Reid 2008</i>
		<i>GLI</i>	<i>Brak leczenia</i>	<i>PLC</i>	<i>PLC</i>	<i>Brak leczenia</i>
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	41	7	7	13	24
	Liczba mężczyzn (%)	22 (53,7)	4 (57,1)	b/d	8 (61,5)	17 (70,8)
	Wiek, średnia (SD) [lata, mies.]	4,6 (3,0; 11,9)*	7,7 (1,5)	14,2 (1,8)	4,5 (2,0)	11,1 (3,2)
	Waga, średnia (SD) [kg]	16,6 (10,4; 41,8)*	22,8 (4)	2,86 (1,24)	b/d	b/d
	Porażenie mózgowe, n (%)	12 (29,3)	7 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)	18 (75,0)
	DIS na początku badania, średnia (SD)	52,1 (12,7) (n=39)	b/d	b/d	b/d	59,2 (13,1)
	DSFS na początku badania, średnia (SD)	7,6 (1,1) (n=33)	8,1 (b/d)	6,86 (1,21)	9 (b/d)	b/d

*mediana oraz zakres

Tabela 5.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Parr 2017, Basciani 2011, Lin 2008, Alrefai 2009 i Reid 2008 – charakterystyka badań

Badanie	<i>Parr 2017</i>	<i>Basciani 2011</i>	<i>Lin 2008</i>	<i>Alrefai 2009</i>	<i>Reid 2008</i>
Metodyka	randomizowane, pojedynczo zaślepione, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe Jadad:4/5	randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnym komparatorem, jednoośrodkowe Jadad:3/5	randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Jadad:4/5	randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Jadad:5/5	randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe Jadad:3/5
Okres obserwacji	12 tygodni	4 – 12 tygodni po podaniu BoNT-B	22 tygodnie	4 miesiące	6 miesięcy
Ośrodki badawcze	15 ośrodków; Wielka Brytania	1 ośrodek; Włochy	b/d	1 ośrodek; b/d	2 ośrodki
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek >35 mies. do <16 r.ż.; waga ≥10 kg; brak objawów postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych; brak wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych, mających na celu zmniejszenie ślinienia się w wywiadzie; 	<ul style="list-style-type: none"> problem z ślinieniem się lub ślinienie się odporne na leczenie (w przypadku braku skuteczności wszystkich powszechnie stosowanych środków terapeutycznych, w tym leków antycholinergicznyc); 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z mózgowym porażeniem dziecięcym i znacznym problemem ze ślinieniem się; populacja azjatycka; 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z wynikiem ≥7 w skali częstości i nasilenia ślinienia się w ocenie klinicysty z multidyscyplinarnego centrum rehabilitacji; podpisanie świadomej zgody przez opiekuna chorego dziecka; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 18 lat; znaczny problem z ślinieniem się; rodzice/opiekunowie są w stanie zrozumieć wymagania dotyczące badania i wyrazić świadomą zgodę;

	<ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z leków; 	<ul style="list-style-type: none"> • podpisanie przez rodziców dzieci świadomej zgody na udział w badaniu; 			
Interwencja	<p>Interwencja 1: HIO: tydzień 1: ¼ plastra; tydzień 2: ½ plastra; tydzień 3: ¾ plastra; tydzień 4: cały plaster. Plaster był zwykle umieszczany pod uchem z nałożonym na niego opatrunkiem okluzyjnym i wymieniany co 3 dni.</p> <p>Interwencja 2: GLI: tydzień 1: 40 µg/kg/dawkę; tydzień 2: 60 µg/kg/dawkę; tydzień 3: 80 µg/kg/dawkę; tydzień 4: 100 µg/kg/dawkę. Stosowano maksymalnie 2 mg leku na dawkę, dawkując lek 3 razy/dobę. Lek był podawany doustnie lub przez rurkę do karmienia.</p>	<p>Interwencja: Grupa stosująca <u>niską</u> dawkę BoNT-B: 1500 MU; Grupa stosująca <u>średnią</u> dawkę BoNT-B: 3000 MU; Grupa stosująca <u>wysoką</u> dawkę BoNT-B: 5000 MU; Dawka BoNT-B w grupach badanych była rozcieńczana 0,9% roztworem chlorku sodu. Do każdego gruczołu ślinowego wstrzyknięto jedną czwartą całkowitej dawki BoNT-B. Kontrola: brak leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: 2 IU/kg m.c. BoNT (Allergan); • Kontrola: PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: I iniekcja: 100 jednostek BoNT (Dysport); • II iniekcja (4 mies. po I iniekcji): 140 jednostek BoNT; • BoNT rozcieńczano z solą fizjologiczną do stężenia 200IU/ml; • Kontrola: PLC 	<p>Interwencja: BoNT-A (Botox; Allergan) – łącznie 100 jednostek botoksu rozcieńczono w 4 ml soli fizjologicznej. Przy zastosowaniu krótkotrwałego znieczulenia ogólnego i pod kontrolą ultradźwięków wstrzyknięto 1 ml roztworu do środka każdego gruczołu ślinowego (tj. 25 jednostek/gruczoł) lub 4 jednostki/kg m.c., jeśli chory ważył <25 kg; Kontrola: brak leczenia</p>
Wspólne punkty końcowe, definicja	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniego wyniku w skali DSFS • średni wynik w skali DIS 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniego wyniku w skali DSFS 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniego wyniku w skali DSFS 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniego wyniku w skali DSFS 	<ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DIS

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Sialanar] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.11);

██

██

██

- Z badania *Zeller 2012b* w analizie bezpieczeństwa ekstrahowano dane dotyczące liczby chorych, u których wstąpiły zdarzenia niepożądane, nie liczby zdarzeń niepożądanych. Nie ekstrahowano danych dotyczących parametrów hematologicznych, chemicznych lub parametrów życiowych i wyników EKG;
- W obserwacyjnym badaniu *Zanon 2021* nie ekstrahowano wyników w podziale na długość stosowania GLI, ze względu na brak danych liczbowych, opisowy charakter przedstawionych danych.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.10.

W związku z opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *Parr 2017* oraz *Zeller2012a* ryzyko błędu związanego z raportowaniem oraz ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji określono jako niskie. W badaniu *Parr 2017* jako niskie określono również ryzyko błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych oraz ze znajomością interwencji. W badaniu *Zeller 2012a* ryzyko to było niemożliwe do oszacowania ze względu na brak danych. Natomiast w badaniu *Mier 2000* ryzyko błędu związanego z wykluczeniem oraz raportowaniem zostało ocenione jako wysokie ze względu na brak podziału wyników w oparciu o przydział do grup oraz niepełne przedstawienie wyników.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Parr 2017, Zeller 2012a oraz Mier 2000 wg zaleceń Cochrane

Domena	Parr 2017	Ocena ryzyka błędu	Zeller 2012a	Ocena ryzyka błędu	Mier 2000	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Stratyfikację przeprowadzono przy użyciu losowo permutowanych bloków o zmiennej długości w oparciu o przynależność do ośrodka badawczego oraz stopień nasilenia ślinienia się według zmodyfikowanej klasyfikacji Mier („ślina zwykle na wargach i brodzie” lub „ślina na wargach, brodzie i ubraniu”).	Niskie ryzyko błędu	Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1	Niskie ryzyko błędu	Po wstępnej ocenie chorego i tygodniowym okresie obserwacji, w którym nie stosowano żadnych leków chorzy zostali losowo przydzieleni do grup.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Uczestnicy badania zostali losowo zrandomizowani za pomocą usługi internetowej Newcastle Clinical Trials Unit.	Niskie ryzyko błędu	Brak danych.	Ryzyko niemożliwe do oszacowania	Brak danych.	Ryzyko niemożliwe do oszacowania
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie zaślepienie pojedynczo. Rodzaj leku nie był znany osobie oceniającej wynik. Żaden z rodziców nie ujawnił osobie oceniającej wynik grupy, w której dziecko było leczone. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych.	Niskie ryzyko błędu	Badanie zaślepienie podwójnie**, z maskowaniem co do drogi podania interwencji oraz jej koloru i smaku. Ze względu na fakt, że u chorych otrzymujących placebo spodziewano się wystąpienia przewlekłego ślinotoku, opiekunowie byli szczególnie zachęceni	Ryzyko niemożliwe do oszacowania	Badanie zaślepienie podwójnie. Rodzaj leku nie był znany badaczowi oraz rodzicowi.	Niskie ryzyko błędu

			do utrzymania chorych w badaniu przynajmniej do końca 4-tygodniowego okresu ustalenia dawki.			
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie zaślepienie pojedynczo. Rodzaj leku nie był znany osobie oceniającej wynik. Żaden z rodziców nie ujawnił osobie oceniającej wynik grupy, w której dziecko było leczone. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych	Niskie ryzyko błędu	Badanie zaślepienie podwójnie**. Ze względu na fakt, że u chorych otrzymujących placebo spodziewano się wystąpienia przewlekłego ślinotoku, opiekunowie byli szczególnie zachęceni do utrzymania chorych w badaniu przynajmniej do końca 4-tygodniowego okresu ustalenia dawki.	Ryzyko niemożliwe do oszacowania	Badanie zaślepienie podwójnie. Rodzaj leku nie był znany badaczowi oraz rodzicowi.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT*. Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT*. Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu, jednakże bez podziału na interwencję i placebo. Analizy skuteczności obejmowały tylko chorych, którzy ukończyli badanie	Wysokie ryzyko błędu

Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.	Niskie ryzyko błędu	Przedstawiono wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.	Niskie ryzyko błędu	Wyniki dla punktów końcowych zostały przedstawione wybiórczo.	Wysokie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

*populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**w publikacji nie przedstawiono w wystarczająco jasny sposób metody zaślepienia badania. Wobec braku wytycznych regulacyjnych, deklarowana konstrukcja tego badania jest odpowiednia dla celów wykazania krótkoterminowej skuteczności. Zgodnie z danymi, zawartymi w dokumencie EMA EPAR 2016 badanie najprawdopodobniej stanowiło podwójnie ślepe próbe.

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną

w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. Ocena skuteczności GLI na podstawie badania *Parr 2017*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badania *Parr 2017*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- wynik w skali DIS;
- wynik w skali DSFS;
- wynik kwestionariusza TSQM.

W badaniu *Parr 2017* uwzględniono wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), czyli w grupach wyodrębnionych zgodnie z randomizacją, oraz dla populacji tolerującej leczenie (TT, ang. *treatment-tolerated*), czyli chorych, którzy w 12. tygodniu badania nadal stosowali takie samo leczenie, jak na początku badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.11.1. Wynik w skali DIS

Średni wynik w skali DIS po 4 tygodniach leczenia, stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy, analizowano w populacji ITT. W analizie uwzględniono dane zebrane w okresie 26-35 dni od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli brakowało jednej lub dwóch części składowych wyniku DIS w 4 tygodniu, całkowity wynik DIS był proporcjonalnie zmniejszany. Jeśli brakowało trzech lub więcej części składowych, wynik DIS nie był uwzględniany w analizie.

Wśród chorych leczonych bromkiem glikopironium po 4 tygodniach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w Skali Wpływu Ślinienia (DIS, ang. *Drooling Impact Scale*) ($p < 0,0001$).

U części chorych ze względu na chorobę lub urlop nie udało się zebrać danych w okresie 26-35 dni założonym w protokole badania jako 4-tygodniowy okres obserwacji. W związku z tym przeprowadzono analizę wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT z uwzględnieniem chorych, dla których wyniki zebrano poza okresem założonym w protokole badania. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

Po 12 tygodniach leczenia GLI w populacji ITT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych.

Wyniki analizy wrażliwości dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w populacji chorych tolerujących leczenie (TT, ang. *treatment-tolerated group*) są spójne z wynikami analizy dla populacji ITT. Przeprowadzenie analizy wrażliwości dla 12-tygodniowego okresu obserwacji było o tyle istotne, że w populacji ITT mogli znajdować się chorzy, których leczenie zostało zmienione przez lekarza pediatrę, pod którego opiekę trafił chory w miejscu swojego zamieszkania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 8.
Średni wynik w skali DIS

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DIS [pkt]							
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	52,1 (12,7)	39	25,3 (14,1)	29	26,80 (n/o)	TAK p<0,0001
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	52,1 (12,7)	39	23,8 (17,5)	33	28,30 (n/o)	TAK b/d

*p-wartość z poprawką Bonferroniego wskazana przez autorów badania i istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

Średnia zmiana wyniku w skali DIS po 4 tygodniach leczenia GLI względem wartości początkowych wyniosła 26,2 pkt.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między średnim wynikiem w skali DIS po 12 tygodniach leczenia względem 4 tygodni terapii, co wskazuje na utrzymywanie się skuteczności leczenia w czasie.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		
			Średnia (SD)	N	IS*
Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych [pkt]					
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych	26,6 (16,0)	b/d**	b/d
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości z 4 tyg.	-1,1 (15,8)	b/d**	NIE

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

*autorzy publikacji nie przedstawili jednoznacznej informacji o liczbie chorych dla analizowanego punktu końcowego

3.11.2. Wynik w skali DSFS

W badaniu *Parr 2017* odnotowano redukcję średniego wyniku w Skali Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia (DSFS, ang. *Drooling Severity and Frequency Scale*) o 2,9 pkt zarówno w 4., jak i 12. tygodniu obserwacji.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 10.
Średni wynik w skali DSFS

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DSFS [pkt]							
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	33	2,90 (n/o)	b/d
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	31	2,90 (n/o)	b/d

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

3.11.3. Wynik kwestionariusza TSQM

Kwestionariusz dotyczący satysfakcji z leczenia (TSQM, ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) składała się z 4 podskal (skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda, ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100 pkt. Przy czym wyższy wynik świadczy o większej skuteczności leczenia.

Po 4 tygodniach leczenia średni wynik kwestionariusza w domenie Ogólne zadowolenie wyniósł 86 pkt. Zbliżone wyniki odnotowano w przypadku podskal: skuteczność i wygoda. Natomiast w podskali Zdarzenia niepożądane zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 pkt. Wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji były spójne z wynikami po 4 tygodniach terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Średni wynik kwestionariusza TSQM

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			Średnia (SD)	N
Średni wynik kwestionariusza TSQM [pkt]				
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	Skuteczność	86,8 (9,8)	31
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	Zdarzenia niepożądane	98,1 (5,1)	31
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	Wygoda	85,8 (12,0)	31
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	Ogólne zadowolenie	86,3 (13,5)	31

3.12. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania *Zeller 2012a*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badania *Zeller 2012a*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS;
- średnia zmiana wyniku w skali mTDS
- ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów.

Populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, wśród których znalazło się dwóch chorych, którzy zostali przydzieleni do grup przed zmianą protokołu, który zakładał zmianę górnej granicy wieku, przez co nie spełniali oni już kryteriów włączenia do badania. W związku z tym skuteczność oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, którzy mieścili się w przedziale wiekowym określonym w ostatecznym, zmienionym protokole i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy początkowo był definiowany jako odsetek chorych odpowiadających na leczenie na odstawie zmiany w stopniu (nasileniu i częstości) ślinienia. Na prośbę FDA zastąpił go jednak "dychotomizowany mTDS", zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.12.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

Co najmniej 3-punktową poprawę wyniku mTDS w 8. tygodniu leczenia, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy, osiągnęło 73,7% chorych w grupie GLI w porównaniu do 17,6% w grupie PLC ($p = 0,0011$).

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między średnim wynikiem w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia względem wartości zaobserwowanych na początku badania. Należy

przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wśród 52,6% chorych ($p = 0,0007$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

Badanie	OBS	Populacja	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Zeller 2012a</i>	2 tyg.	Populacja mITT	10 (52,6)	19	0 (0,0)	17	12,81 (3,03; 54,11)	0,53 (0,29; 0,76)	2 (2;4)	TAK $p=0,0007$
	4 tyg.		11 (57,9)		3 (17,6)		6,42 (1,37; 30,05)	0,40 (0,12; 0,69)	3 (2; 9)	TAK
	6 tyg.		13 (68,4)		2 (11,8)		16,25 (2,78; 94,85)	0,57 (0,31; 0,83)	2 (2; 4)	TAK
	8 tyg.		14 (73,7)		3 (17,6)		13,07 (2,61; 65,48)	0,56 (0,29; 0,83)	2 (2; 4)	TAK $p=0,0011$

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.12.2. Średnia zmiana wyniku w skali mTDS

Wśród chorych, którzy otrzymali GLI średnia poprawa wyniku w skali mTDS względem wartości początkowych w 8. tygodniu leczenia wyniosła 3,94 pkt, natomiast dla chorych z grupy PLC 0,71 pkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej ($p < 0,0001$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.
Średnia zmiana wyniku w skali mTDS

Badanie	OBS	Populacja	GLI		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali mTDS [pkt]								
<i>Zeller 2012a</i>	8 tyg.	Populacja mITT	3,94 (1,95)	19	0,71 (2,14)	17	3,23 (1,89; 4,57)	TAK $p < 0,0001$

*na podstawie obliczeń własnych

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.12.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów

Zasadność zastosowania leczenia została oceniona w grupie rodziców/opiekunów oraz w grupie badaczy. Oceny leczenia dokonano przy użyciu 5-punktowej skali (od 1 – „zdecydowanie zgadzam się” do 5 – „zdecydowanie nie zgadzam się”), odpowiednio w 8. tygodniu obserwacji lub podczas ostatniej wizyty.

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupami zarówno w przypadku oceny leku przez badacza, jak i przez rodziców/opiekunów. W przypadku chorych z grupy otrzymującej GLI, 84,2% badaczy i 100% rodziców/opiekunów zgodziło się, że leczenie było wartościowe, podczas gdy wśród chorych z grupy PLC było to 41,2% badaczy ($p = 0,0140$) i 56,3% rodziców/opiekunów ($p = 0,0017$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 14.
Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy

Badanie	OBS	Populacja	GLI		PLC		IS**
			n (%)	N	n (%)	N	
Ocena opiekuna/rodzica							
<i>Zeller 2012a</i>	8 tyg.*	Populacja mITT	bd (100,0)	b/d	bd (56,3)	b/d	TAK p=0,0017
Ocena badacza							
<i>Zeller 2012a</i>	8 tyg.*	Populacja mITT	bd (84,2)	b/d	bd (41,2)	b/d	TAK p=0,0140

*oceny dokonano w 8 tygodniu obserwacji lub podczas ostatniej wizyty

**istotność statystyczna i p-wartość określone przez autorów publikacji

3.13. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania *Mier 2000*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badania *cross-over Mier 2000*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- wynik w skali mTDS;
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS;
- konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów.

Po wstępnej ocenie chorego i tygodniowym okresie obserwacji, w którym nie stosowano żadnych leków choroby zostali losowo przydzieleni do ramienia GLI lub PLC. Obserwacja trwała 8 tygodni, po czym następował 1-tygodniowy okres pozbywania się z ustroju uprzednio stosowanych substancji. Kolejno miał miejsce drugi – również tygodniowy okres obserwacji, po którym następowało odwrotne przydzielenie chorych do ww. ramion, trwające również 8 tygodni.

Dawki zostały dostosowane na podstawie doświadczeń badaczy – zwiększano je sukcesywnie co tydzień przez 4 tygodnie, osiągając tym samym maksymalną dawkę, która następnie była kontynuowana przez dodatkowe 4 tygodnie. Dawki były zwiększane z ww. schematem, o ile nie wystąpiły w tym czasie zdarzenia niepożądane lub jeśli nie osiągnięto satysfakcjonującego wyniku w zakresie ślinienia się, w opinii rodzica lub opiekuna chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.13.1. Wynik w skali mTDS

Wykazano poprawę parametrów ślinienia się wśród wszystkich 27 dzieci, które ukończyły badanie. Redukcja wyniku w skali mTDS oznacza poprawę w zakresie ślinotoku. Wśród chorych, otrzymujących GLI średnia poprawa wyniku w skali mTDS po 4 tygodniach leczenia GLI względem wartości początkowych wyniosła 5,67 punktu, w porównaniu do 1,11 punktu poprawy dla chorych, którzy otrzymali PLC.

Średni wynik w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia GLI względem wyniku, jaki został osiągnięty w grupie PLC był statystycznie istotny ($p < 0,001$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Średni wynik w skali mTDS

Badanie	OBS	Interwencja	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średni wynik w skali mTDS [pkt]								
<i>Mier 2000</i>	4 tyg.	GLI	7,52 (b/d)	27	1,85 ⁹ (b/d)	27	5,67 (n/o)	b/d
		PLC	7,44 (b/d)		6,33 (b/d)		1,11 (n/o)	b/d

Wśród chorych stosujących GLI jedynie 2 chorych nie osiągnęło poprawy wyniku w skali mTDS. o co najmniej 4 punkty. Również tylko 3 dzieci uzyskała wynik ≤ 4 (oznaczający sporadycznie wilgotny podbródek i usta).

Poprawa parametrów ślinienia się była proporcjonalna do wzrostu dawki w kolejnych tygodniach leczenia. Średni wynik w skali mTDS, w przypadku chorych którzy kończyli leczenie przy pierwszym poziomie dawki wynosił 6,0 pkt, a następnie sukcesywnie malał, osiągając 4,5 pkt przy drugim poziomie dawki, 3,6 pkt przy trzecim poziomie oraz 2,6 pkt przy czwartym poziomie. Po czterech tygodniach stosowania najwyższej dawki leku wynik osiągnął

⁹ wynik ten koreluje z opisem oscylującym pomiędzy „nigdy się nie ślini; sucho”, a „łagodne ślinienie się; okazjonalnie zwilżone wargi”

wartość 2,3 pkt. Przyjmując poprawę o co najmniej 4 punkty w skali mTDS za istotną klinicznie, odpowiednio u 12%, 38%, 54% oraz 81% chorych odnotowano ten punkt końcowy na każdym poziomie eskalacji dawki.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		
			Średnia (SD)	N	IS
Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki [pkt]					
<i>Mier 2000</i>	1 tyg.	Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki	6,0 (b/d)	b/d*	b/d
	2 tyg.		4,5 (b/d)		
	3 tyg.		3,6 (b/d)		
	4 tyg.		2,6 (b/d)		
	8 tyg.		2,3 (b/d)		

*autorzy publikacji nie przedstawili jednoznacznej informacji o liczbie chorych dla analizowanego punktu końcowego

3.13.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS

W badaniu *Mier 2000* po 8 tygodniach stosowania GLI u ok. 33% chorych odnotowano poprawę, stabilizację oraz pogorszenie parametrów w skali mTDS.

Należy podkreślić, iż 6 (22,0%) z 27 dzieci, które ukończyły badanie osiągnęło najlepszy wynik w zakresie poprawy parametrów ślinienia się, otrzymując dawki niższe niż przy 4 – najwyższym poziomie dawkowania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali mTDS

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali mTDS				
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Poprawa	9 (33,4)	27
		Stabilizacja	9 (33,4)	
		Pogorszenie	9 (33,4)	

3.13.3. Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów

W badaniu *Mier 2000* odnotowano 65,2% pozytywnych komentarzy opiekunów w kontekście redukcji zapachu, towarzyszącego ślinotokom oraz 87,5% pozytywnych odpowiedzi w odniesieniu do redukcji wilgoci dotyczącej odzieży osób śliniących się.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 18.
Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Wynik				
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Redukcja nieprzyjemnego zapachu	15 (65,2)	23
		Redukcja wilgoci odzieży	21 (87,5)	24

3.14. Ocena skuteczności GLI na podstawie długookresowego badania *Zeller 2012b*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badania *Zeller 2012b*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS;
- średnia zmiana wyniku w skali VAS;
- ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów.

Wyniki przedstawiono dla populacji ogółem oraz w podziale na podgrupę chorych stosujących GLI w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania oraz chorych niestosujących wcześniej badanego leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako odsetek chorych odpowiadających na leczenie na podstawie zmiany wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty na przestrzeni 24-tygodniowej obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.14.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

Co najmniej 3-punktową poprawę wyniku mTDS w 24. tygodniu leczenia, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy, osiągnęło 52,3% chorych w grupie GLI. Wśród chorych, którzy otrzymywali GLI przed rozpoczęciem badania średnia poprawa wyniku w skali mTDS o co najmniej 3 pkt została zaobserwowana u 58,5 % chorych. Wśród osób, które nie otrzymywały przez rozpoczęciem badania roztworu GLI było to odpowiednio 48,1% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

Badanie	OBS	Populacja	GLI	
			n (%)	N
Zeller 2012b	4 tyg.	Populacja ITT ¹⁰	48 (40,3)	119
	8 tyg.		59 (52,7)	112
	12 tyg.		61 (56,5)	108
	16 tyg.		59 (56,7)	104
	20 tyg.		55 (54,5)	101
	24 tyg.		68 (52,3)	130
		Chorzy wcześniej stosujący GLI	31 (58,5)	53
		Chorzy wcześniej nie stosujący GLI	40 (48,1)*	84

*rozbieżność między odsetkiem podanym przez autorów publikacji, a obliczonym przez analityków

Odsetek chorych z obfitym, ciężkim i umiarkowanym ślinieniem się uległ znacznej redukcji po 24 tygodniach leczenia, odpowiednio w każdej podgrupie z 31,6% do 2,3%, z 36,6% do 8,3% i z 32,1% do 25,6%. Pod koniec badania u 15% chorych nie występowały epizody ślinienia się.

Największą poprawę leczenia zaobserwowano wśród chorych, otrzymujących dawkę GLI w zakresie $\geq 0,04$ mg/kg do 0,08 mg/kg, podczas gdy znikoma poprawa dotyczyła chorych ze skrajnych przedziałów dawkowania, zarówno tych najniższych ($< 0,02$ mg/kg), jak i najwyższych $> 0,1$ mg/kg – było to odpowiednio 2,8% oraz 4,2% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

¹⁰ Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w każdym punkcie czasowym od 4. do 20. tygodnia oceniano w stosunku do liczby chorych, pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym. Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w 24. tygodniu oceniano w odniesieniu do wszystkich chorych, którzy byli objęci leczeniem (n = 137), z wyjątkiem siedmiu chorych, dla których nie uzyskano wyników. Wśród chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności uwzględniono najgorszą obserwację, natomiast u chorych, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek innego powodu uwzględniono ostatnią obserwację.

Tabela 20.
Odsetek chorych odpowiadających na leczenie według dawki GLI

Badanie	OBS	Populacja	GLI	
			n (%)	N
Zeller 2012b	24 tyg.	<0,02 mg/kg	2 (2,8)	72
		≥0,02 mg/kg do 0,04 mg/kg	15 (20,8)	
		≥0,04 mg/kg do 0,06 mg/kg	24 (33,3)	
		≥0,06 mg/kg do 0,08 mg/kg	20 (27,8)	
		≥0,08 mg/kg do 0,1 mg/kg	7 (9,7)	
		>0,1 mg/kg	3 (4,2)	

3.14.2. Średnia zmiana wyniku w skali VAS

Zaobserwowano poprawę w zakresie ślinienia się, której pomiaru dokonano przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*). Średnia poprawa wyniku w skali VAS na przestrzeni 24 tygodni obserwacji wyniosła 3,35 punktu. Poprawa była zauważalna zarówno wśród chorych nieeksponowanych na GLI w przeszłości, jak i wśród tych, którzy stosowali lek przed badaniem.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.
Średnia zmiana wyniku w skali VAS

Badanie	OBS	Populacja	GLI				MD (95% CI)	IS
			Początek badania		Koniec badania			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali VAS [pkt]								
Zeller 2012b	24 tyg.	Populacja ITT	6,56 (b/d)	137	3,21 (b/d)	137	3,35 (b/d)	b/d

3.14.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów

Zasadność zastosowania leczenia została oceniona w grupie rodziców/opiekunów oraz w grupie badaczy. Oceny leczenia dokonano przy użyciu 5-punktowej skali (od 1 – „zdecydowanie zgadzam się” do 5 – „zdecydowanie nie zgadzam się”) w 24 tygodniu badania.

Pod koniec badania 83,5% rodziców/opiekunów i 85,8% badaczy oceniło doustny roztwór glikopirrolatu jako wartościowe leczenie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.
Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy

Badanie	OBS	Populacja	GLI	
			n (%)	N
Ocena opiekuna/rodzica				
<i>Zeller 2012b</i>	24 tyg.	Populacja ITT	bd (83,5)	b/d
Ocena badacza				
<i>Zeller 2012b</i>	24 tyg.	Populacja ITT	bd (85,8)	b/d

3.15. Ocena skuteczności GLI na podstawie badań RWP

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej *Zanon 2021* i *Reid 2019*.

Badanie *Zanon 2021* to retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące populację pediatryczną chorych leczonych GLI we włoskim szpitalu dziecięcym. Natomiast *Reid 2019* to prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące dzieci z zaburzeniami neurologicznymi leczone bromkiem glikopirronium, hioscyną oraz triheksyfenidylem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ze względu na zakres niniejszego raportu przedstawiono w nim wyniki dla ramienia chorych leczonych bromkiem glikopirronium.

W badaniu *Zanon 2021* roztwór GLI sporządzany był przez aptekę Instytutu Pediatrii stosowany w dawce początkowej 0,021 mg/kg. Roztwór bromku glikopirronium został zmieszany z buforem fosforanowym, aby uzyskać syrop o pH około 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. Dziewięciu chorych otrzymywało GLI dwa razy dziennie, jedenaście chorych trzy razy dziennie, a tylko jedna osoba przyjmowała go cztery razy na dobę. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie wyników skal DIS i DSFS w zależności od częstotliwości podawania leku.

W badaniu *Reid 2019* leki stosowano zgodnie z lokalną praktyką kliniczną zaczynając od niższej dawki, którą stopniowo zwiększano przez 2 do 4 tygodni aż do osiągnięcia satysfakcjonującej kontroli ślinotoku lub wystąpienia trudnych do kontrolowania działań niepożądanych.

Chorzy oraz ich opiekunowie wypełniali dwa kwestionariusze DIS i DSFS przed rozpoczęciem leczenia GLI i po jego zakończeniu.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- średni wynik w skali DIS;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS;
 - średni wynik w domenie DS skali DSFS;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS skali DSFS;
 - średni wynik w domenie DF skali DSFS;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DF skali DSFS.
-

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

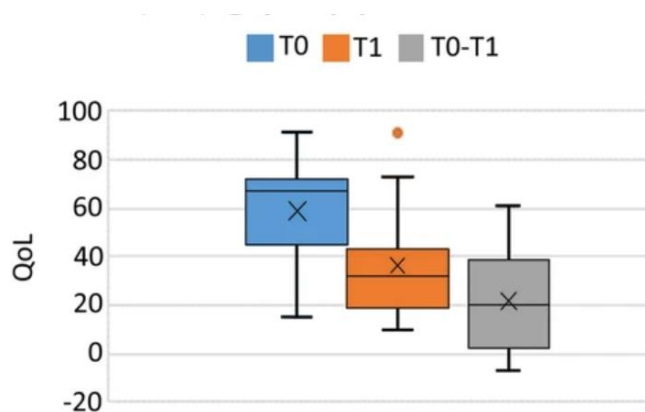
3.15.1. Średni wynik w skali DIS

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Zanon 2021* u chorych leczonych bromkiem glikopironium odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS po średnio 14,3 miesiącach względem wartości początkowych ($p < 0,001$). W badaniu *Reid 2019* również odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali DIS zarówno po tygodniu, jak i 11,3 tygodniach leczenia GLI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 3.

Średni wynik w skali DIS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1)



DROOLING IMPACT SCALE

Wilcoxon test

P-value < 0,001

W badaniu *Reid 2019* po 11,3 tygodniach leczenia GLI zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych wyniosła 26,9 pkt. W badaniu *Zanon 2021* średnia zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych po 14,3 miesiącach leczenia GLI wyniosła 22,3 pkt.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 23.

Średni wynik w skali DIS

Badanie	OBS, średnia (SD)	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DIS [pkt]							
<i>Reid 2019</i>	1 tydz.	59,9 (13,0)	62	44,0 (16,7)	62	15,9 (n/o)	TAK p<0,001
<i>Reid 2019</i>	11,3 tydz. (7,2)	59,9 (13,0)	62	33,0 (14,4)	62	26,9 (n/o)	TAK p<0,001
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	58,8 (b/d)	21	36,5 (b/d)	21	22,3 (n/o)	TAK p<0,001

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

**p-wartość określona przez autorów publikacji

3.15.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Po tygodniu leczenia GLI poprawa według skali DIS wystąpiła u 56,5% chorych. W badaniu *Zanon 2021* po 14,3 miesiącach leczenia poprawę w skali DIS odnotowano u 76,2% chorych leczonych GLI, stabilizację u 19% chorych, a pogorszenie u 1 chorego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 24.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie według skali DIS				
<i>Reid 2019</i>	1 tydz.	Poprawa	35 (56,5)	62
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Poprawa	16 (76,2)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Stabilizacja	4 (19,0)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Pogorszenie	1 (4,8)	21

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

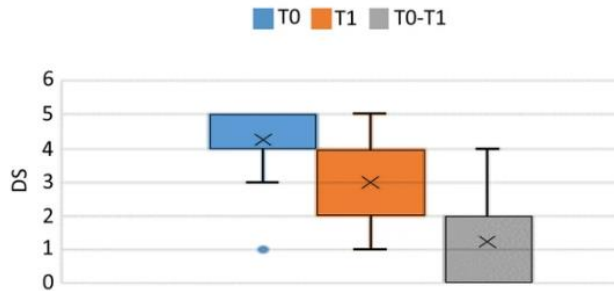
3.15.3. Średni wynik w domenie DS skali DSFS

Wśród chorych leczonych GLI zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniego wyniku w domenie Nasilenia Ślinienia skali DSFS względem wartości początkowych (p<0,001).

Na poniższym wykresie zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Rysunek 4.

Średni wynik w domenie DS w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1)



DROOLING SEVERITY SCALE

Wilcoxon test

P-value < 0,001

Średnia zmiana wyniku w domenie DS skali DSFS po leczeniu GLI względem wartości początkowych wyniosła 1,2 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Średni wynik w domenie DS skali DSFS

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w domenie DS skali DSFS [pkt]							
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	4,2 (b/d)	21	3 (b/d)	21	1,2 (n/o)	TAK p<0,001

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

**p-wartość określona przez autorów publikacji

3.15.4. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS skali DSFS

Zgodnie z wynikami skali DSFS w domenie dotyczącej nasilenia ślinienia poprawę raportowano u 66,7%, a stabilizację u 33,3% chorych. Nie odnotowano przypadku pogorszenia się nasilenia ślinotoku

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 26.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS skali DSFS

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie według domeny DS skali DSFS				
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Poprawa	14 (66,7)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Stabilizacja	7 (33,3)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Pogorszenie	0 (0,0)	21

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

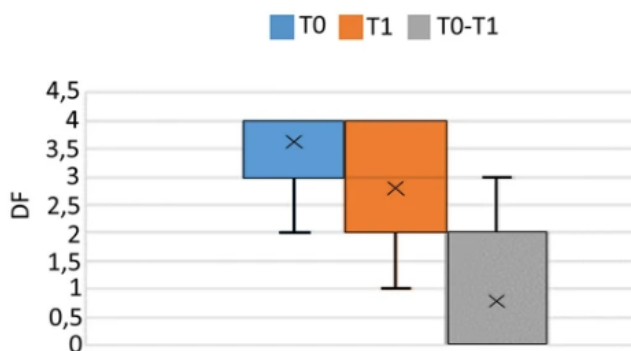
3.15.5. Średni wynik w domenie DF skali DSFS

Wśród chorych otrzymujących GLI raportowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DSFS w domenie częstotliwości ślinienia względem wartości początkowych ($p < 0,01$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 5

Średni wynik w domenie DF w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1)



DROOLING FREQUENCY SCALE

Wilcoxon test

P-value < 0,01

Średnia zmiana wyniku w domenie DF w skali DSFS po leczeniu GLI względem wartości początkowych wyniosła 0,8 pkt.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 27.
Średni wynik w domenie DF skali DSFS

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w domenie DF skali DSFS [pkt]							
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	3,6 (b/d)	21	2,8 (b/d)	21	0,8 (n/o)	TAK p<0,01

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

**p-wartość określona przez autorów publikacji

3.15.6. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DF skali DSFS

Wśród chorych leczonych GLI poprawę w skali DSFS w domenie częstotliwości ślinienia zaobserwowano u 47,6% chorych, natomiast stabilizację u 52,4% chorych. U żadnego chorego nie odnotowano pogorszenia się wyniku.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 28.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DF skali DSFS

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie według domeny DF skali DSFS				
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Poprawa	10 (47,6)	21
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Stabilizacja	11 (52,4)	21
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Pogorszenie	0 (0,0)	21

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

3.16. Porównanie skuteczności GLI z komparatorem

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie wyników oceny skuteczności GLI oraz braku leczenia. Wyniki dla badanej interwencji przedstawiono na podstawie wyników badania *Parr 2017*. Ocena naturalnego przebiegu choroby została przedstawiona na podstawie badań *Basciani 2011*, *Alrefai 2009*, *Lin 2008* oraz *Reid 2008*. Charakterystyka populacji, okres obserwacji oraz metodyka badań była zbliżona.

Okres obserwacji w badaniach *Basciani 2011*, *Alrefai 2009* oraz *Reid 2008* wynosił miesiąc. Natomiast w badaniu *Lin 2008* wyniki dla braku leczenia przedstawiono do 22 tygodnia.

Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi, z czego badania *Alrefai 2009* i *Lin 2008* były podwójnie zaślepione, a badanie *Parr 2017* pojedynczo zaślepione. Pozostałe badania były otwarte.

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy na dziecięce porażenie mózgowe. Dodatkowo w badaniu *Parr 2017* i *Reid 2008* brali udział także chorzy z innymi zaburzeniami neurologicznymi.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- wynik w skali DIS;
- wynik w skali DSFS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Wynik w skali DIS

Wśród chorych leczonych bromkiem glikopironium po 4 tygodniach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w Skali Wpływu Ślinienia (DIS, ang. *Drooling Impact Scale*) ($p < 0,0001$). Wynik ten uległ redukcji o 26,80 pkt względem wartości początkowych. Natomiast w populacji chorych nie otrzymujących aktywnego leczenia odnotowano pogorszenie wyniku w skali DIS o 2,57 pkt.

Po 12 tygodniach leczenia GLI również odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS o 28,3 pkt względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 29.
Średni wynik w skali DIS

Badanie	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DIS [pkt] dla GLI							
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	52,1 (12,7)	39	25,3 (14,1)	29	26,80 (n/o)	TAK p<0,0001
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	52,1 (12,7)	39	23,8 (17,5)	33	28,30 (n/o)	TAK b/d
Wynik w skali DIS [pkt] dla braku aktywnego leczenia							
<i>Reid 2008</i>	1 mies.	59,17 (13,14)	23	61,74 (12,35)	23	-2,57 (n/o)	b/d

*p-wartość z poprawką Bonferroniego wskazana przez autorów badania i istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

3.16.2. Wynik w skali DSFS

W badaniu *Parr 2017* u chorych stosujących GLI odnotowano redukcję średniego wyniku w Skali Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia (DSFS, ang. *Drooling Severity and Frequency Scale*) o 2,9 pkt zarówno w 4., jak i 12. tygodniu obserwacji. W przypadku chorych niestosujących aktywnego leczenia po około 4 tygodniach obserwacji raportowano zmniejszenie średniego wyniku od 0,57 pkt do wzrostu o 0,2 pkt. Natomiast po 12 tygodniach obserwacji odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 0,1-0,43 pkt. Wyniki te świadczą o znacznie wyższej skuteczności GLI względem komparatora.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 30.
Średni wynik w skali DSFS

Badanie	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DSFS [pkt] dla GLI							
<i>Parr 2017</i>	4 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	33	2,90 (n/o)	b/d
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	31	2,90 (n/o)	b/d
Wynik w skali DSFS [pkt] dla braku aktywnego leczenia							
<i>Lin 2008</i>	2 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,29 (0,76)	7	0,57 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	4 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,71 (0,95)	7	0,15 (n/o)	b/d
<i>Basciani 2011</i>	4 tyg.	8,1	7	8,3	7	-0,2 (n/o)	b/d
<i>Alrefai 2009</i>	1 mies.	8,57	7	8,0	7	0,57 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	6 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,29 (0,76)	7	0,57 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	8 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,29 (1,11)	7	0,57 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	10 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,14 (1,57)	7	0,72 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	12 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,43 (1,72)	7	0,43 (n/o)	b/d
<i>Basciani 2011</i>	12 tyg.	8,1	7	8,0	7	0,1 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	14 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,57 (1,81)	7	0,29 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	18 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,43 (2,07)	7	0,43 (n/o)	b/d
<i>Alrefai 2009</i>	4 mies.	8,1	7	7,8	5	0,3 (n/o)	b/d
<i>Lin 2008</i>	22 tyg.	6,86 (1,21)	7	6,43 (1,81)	7	0,43 (n/o)	b/d

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

3.17. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badania *Parr 2017*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badania *Parr 2017*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane (ang. *predictable side effects*);
- zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane (ang. *non-predictable side effects*) prowadzące do przerwania leczenia.

Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane nie są traktowane jako zdarzenia niepożądane. Zaburzenia te analizowane są podczas cotygodniowej rozmowy telefonicznej przez pierwsze sześć tygodni, a następnie co dwa tygodnie. W przypadku każdego uczestnika zgłaszającego klinicznie istotne zaburzenia dawka leku zostanie zmniejszona do dawki z poprzedniego tygodnia, która następnie będzie kontynuowana do 12. tygodnia badania. Ponadto monitorowane będą zdarzenia niepożądane (*Parr 2014*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.17.1. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane

U 63,2% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego. Do najczęściej występujących zaburzeń należały złe samopoczucie (39,5%), zaparcia (31,6%), nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej (18,4%) oraz zaczerwienienie/suchość skóry (7,9%). Pozostałe zaburzenia wystąpiły u mniej niż 2 chorych w grupie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 31.
Częstość występowania zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane	24 (63,2)	38
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej	7 (18,4)	38
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaparcie	12 (31,6)	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaczerwienienie/suchość skóry	3 (7,9)	38
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Złe samopoczucie	15 (39,5)	38

3.17.2. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *Parr 2017* u 15,8% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego prowadzącego przerwania leczenia, w tym po 5,3% chorych przerwało leczenie z powodu zaparcia, zaczerwienienia/suchości skóry oraz nadmiernego wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 32.
Częstość występowania zaburzeń zależnych od dawki/zaburzeń spodziewanych prowadzących do przerywania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerywania leczenia	6 (15,8)	38
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej	2 (5,3)	38
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaparcie	2 (5,3)	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Zaczerwienienie/suchość skóry	2 (5,3)	38

3.17.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia

W badaniu *Parr 2017* u 2,6% chorych raportowano nadpobudliwość prowadzącą do przerywania leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Zaburzenia psychiczne				
<i>Parr 2017</i>	12 tyg.	Nadpobudliwość	1 (2,6)	38

3.18. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania *Zeller 2012a*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badania *Zeller 2012a*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia, prowadzące do jego przerwania;
- średnia zmiana wyniku w skali mBMRS.

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*) zgłoszonych w badaniu, 39,9% zostało zidentyfikowanych przez rodzica/opiekuna, a 4,5% przez badacza przy użyciu skali mBMRS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.18.1. Działania niepożądane

W badaniu *Zeller 2012a* działania niepożądane (ang. *AEs considered by the investigator to be related to treatment*) odnotowano wśród 75,0% chorych stosujących GLI oraz 38,9,9% chorych z ramienia placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane										
<i>Zeller 2012a</i>	8 tyg.	Działania niepożądane	15 (75,0)	20	7 (38,9)	18	4,71 (1,18; 18,86)	0,36 (0,07; 0,66)	2 (1;14)	TAK

3.18.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Zeller 2012a* nie odnotowano wśród chorych ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious AE*) jednak 8 dni po podaniu ostatniej dawki leku u chorego (5,0%) z ramienia GLI wystąpił napad padaczkowy, który nie został uznany za epizod związany z zastosowaniem leku.

Tabela 35.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Zeller 2012a</i>	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	20	0 (0,0)	18	n/o	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE	

3.18.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim stopniu nasilenia (ang. *severe TEAE*) odnotowano wśród 20,0% chorych z ramienia GLI. W ramieniu PLC nie odnotowano zdarzeń z tej kategorii. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 36.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia										
Zeller 2012a	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (20,0)	20	0 (0,0)	18	7,91 (1,02; 61,26)	0,20 (0,01; 0,39)	5 (2;100)	TAK

3.18.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *Zeller 2012a* zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 100,0% chorych w grupie badanej oraz u 83,3% chorych z grupy kontrolnej.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *treatment-emergent adverse reactions*) były suchość w ustach, wymioty, zaparcia oraz przekrwienie śluzówki nosa. Znamiennej statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść interwencji badanej odnotowano w kategorii przekrwienie śluzówki nosa i suchości jamy ustnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki

Tabela 37.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	20 (100,0)	20	15 (83,3)	18	9,26 (0,44; 192,72)	0,17 (-0,02; 0,35)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zaczerwienienie	5 (25,0)	20	3 (16,7)	18	1,67 (0,34; 8,26)	0,08 (-0,17; 0,34)	n/d	NIE

Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Zeller 2012a	8 tyg.	Przekrwienie śluzówki nosa	6 (30,0)	20	1 (5,6)	18	7,29 (0,78; 67,90)	0,24 (0,02; 0,47)	4 (2;50)	TA K
Zaburzenia żołądka i jelit										
Zeller 2012a	8 tyg.	Suchość jamy ustnej	8 (40,0)	20	2 (11,1)	18	5,33 (0,95; 29,81)	0,29 (0,03; 0,55)	3 (1;33)	TA K
		Zaparcia	6 (30,0)	20	4 (22,2)	18	1,50 (0,35; 6,50)	0,08 (-0,20; 0,36)	n/d	NIE
		Wymioty	6 (30,0)	20	2 (11,1)	18	3,43 (0,59; 19,80)	0,19 (-0,06; 0,44)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zastój moczu	3 (15,0)	20	0 (0,0)	18	7,45 (0,73; 76,61)	0,15 (-0,02; 0,32)	n/d	NIE

3.18.5. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

W badaniu *Zeller 2012a* przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dotyczyło 5,0 % chorych z ramienia GLI oraz 5,6% z grupy otrzymującej PLC.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 38.

Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie trwania leczenia

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
Zeller 2012a	8 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	1 (5,0)	20	1 (5,6)	18	0,89 (0,05; 15,44)	-0,01 (-0,15; 0,14)	n/d	NIE

3.18.6. Wynik w skali mBMRS

Przeprowadzono również analizę przy użyciu zmodyfikowanej Skali Oceny Behawioralnej i Medycznej¹¹ (mBMRS, ang. *modified Behavioral and Medical Rating Scale*), którą oparto na dostępnych wynikach od pięciu chorych z ramienia GLI oraz czterech z ramienia PLC. Średni wzrost punktacji od wartości wyjściowej wynosił odpowiednio 0,20 i 0,13 punktów dla grup GLI oraz PLC, w tym średni wzrost punktacji w podskali behawioralnej dla tych grup wynosił odpowiednio 0,44 i 0,23 punktów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 39.
Średnia poprawa wyniku w skali mBMRS

Badanie	OB S	Populacja	GLI		PLC		MD (SD)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali mBMRS [pkt]								
Zeller 2012a	8 tyg.	Populacja mITT	0,20 (b/d)	5	0,13 (b/d)	4	0,07 (b/d)	n/d
Wynik w podskali behawioralnej skali mBMRS [pkt]								
Zeller 2012a	8 tyg.	Populacja mITT	0,44	5	0,23	4	0,21 (b/d)	n/d

¹¹ mBMRS jest skalą mierzącą częstość występowania 28 wstępnie określonych objawów podczas każdej wizyty badawczej przy użyciu skali od 1 do 4 (1 - wcale, 2 - trochę, 3 - dość dużo, a 4 - bardzo dużo). Skala ta może być wykorzystywana przez rodziców/opiekunów do identyfikacji możliwych zachowań i efektów fizjologicznych związanych z wystąpieniem działań niepożądanych u chorych przyjmujących badany lek. Wynik w skali mBMRS określany był podczas każdej wizyty tylko wtedy, gdy nie brakowało żadnego z określonych w skali 28 objawów. Składowymi skali mBMRS są podskale behawioralna i objawowa, definiowane jako średnie odpowiednio dla pierwszych 12 i kolejnych 16 objawów. Zmiana dodatnia odzwierciedlała poprawę, a zmiana ujemna - pogorszenie.

3.19. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania *Mier 2000*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badania *Mier 2000*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.19.1. Zdarzenia niepożądane

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego odnotowano u 69,4% chorych otrzymujących GLI oraz 16,7% chorych z ramienia PLC. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami wśród badanych były zmiany w zachowaniu, zaparcia, nadmierna suchość w jamie ustnej oraz zastój moczu.

W miarę zwiększania dawki więcej chorych doświadczało zdarzeń niepożądanych. W pierwszym poziomie dawkowania 13,9% dzieci zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, podczas przyjmowania GLI. Na kolejnych poziomach eskalacji dawki było to odpowiednio 30,6%, 25,0% oraz 80,6% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 40
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI*		PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem*									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane	25 (69,4)	36	5 (16,7)	30	11,36 (3,44; 37,49)	0,53 (0,33; 0,73)	TAK
Zaburzenia psychiczne									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zmiany zachowania	b/d (23)	b/d	b/d (3)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zaburzenia naczyniowe									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zarumienienie twarzy	b/d (10)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Przekrwienie błony śluzowej nosa	b/d (10)	b/d	b/d (3)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zaparcia	b/d (18)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o
		Wymioty	b/d (10)		b/d (0)		n/o	n/o	
		Biegunka	b/d (10)		b/d (3)		n/o	n/o	
		Suchość jamy ustnej	b/d (18)		b/d (0)		n/o	n/o	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zastój moczu	b/d (13)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o

*przedstawiono dane tabelaryzowane z publikacji, w części opisowej publikacji przedstawiono inne dane, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.19.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *Mier 2000* 19,4% chorych w grupie przyjmującej GLI przerwało leczenie w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, podczas gdy dla grupy PLC miało to miejsce w przypadku 3,3% chorych. Zdarzenia, które prowadziły do przerwania leczenia wśród chorych obejmowały zmiany w zachowaniu, takie jak nadpobudliwość i drażliwość, a także zaparcia, biegunki, nadmierną suchość, zatrzymanie moczu, bóle głowy, senność, zakażenia dróg moczowych, gorączkę, wysypki, wymioty, zawroty głowy czy przekrwienie błony śluzowej nosa.

Spośród 7 chorych, którzy przerwali leczenie w grupie GLI, 4 chorych przerwało leczenie w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania najniższej dawki (średnio 0,04 mg/kg m.c.). Pozostałych 3 chorych zrezygnowało z udziału w badaniu po odpowiednio 10, 28 i 45 dniach leczenia. Chorzy otrzymywali wówczas dawkę ok. 0,06 mg/kg m.c.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 41.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mier 2000</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	7 (19,4)	36	1 (3,3)	30	7,00 (0,81; 60,55)	0,16 (0,02; 0,31)	6 (3; 50)	NIE

3.20. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie długookresowego badania Zeller 2012b

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badania *Zeller 2012b*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia, prowadzące do jego przerwania.

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*) zgłoszonych w badaniu, 24,7% zostało zidentyfikowanych przez rodzica/opiekuna, a 1,8% przez badacza przy użyciu skali mBMRS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.20.1. Zgony

Nie odnotowano zgonów w czasie, gdy chorzy otrzymywali doustny roztwór GLI. W ciągu 30 dni od ostatniej dawki wystąpiły trzy zgony: z powodu niewydolności wielonarządowej, encefalopatii anoksycznej i aspiracyjnego zapalenia płuc. Żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 42.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zgon					
<i>Zeller 2012b</i>	24 tyg.	Zgon	Ogółem	0 (0,0)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	0 (0,0)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	0 (0,0)	84

3.20.2. Działania niepożądane

W badaniu *Zeller 2012b* działania niepożądane (ang. *drug-related treatment-emergent adverse events*) odnotowano wśród 46,7% chorych stosujących GLI.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
<i>Zeller 2012b</i>	24 tyg.	Działania niepożądane	Ogółem	64 (46,7)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	22 (41,5)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	42 (50,0)	84

3.20.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AE*) odnotowano wśród 5,8% chorych w trakcie przyjmowania leku oraz wśród 4,4% chorych w ciągu 30 dni od ostatniej dawki. Wśród chorych, którzy przed rozpoczęciem badania nie byli leczeni doustnym roztworem GLI odnotowano 11,9% przypadków SAE, a w podgrupie, której podawano GLI także przed badaniem 7,5% przypadków. Wśród występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych 4 uznano za związane z badanym lekiem: oczopląs, kandydoza przełyku, odwodnienie i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 44.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Zeller 2012b	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	8 (5,8)	137
	>24 tyg.			6 (4,4)	
	24 tyg.		Chorzy stosujący wcześniej GLI	4 (7,5)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	10 (11,9)	84

3.20.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

W badaniu *Zeller 2012b* zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (ang. *severe treatment emergent adverse events*) wystąpiły u 8,0 % chorych ogółem, z czego częstość występowania zdarzeń była większa w podgrupie chorych, która przed rozpoczęciem badania nie była leczona doustnym roztworem GLI w porównaniu do chorych, mających go w historii leczenia – było to odpowiednio 9,5% oraz 5,7% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 45.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężki stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	11 (8,0)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	3 (5,7)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	8 (9,5)	84

3.20.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *Zeller 2012b* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 89,1% chorych w GLI, z czego częstość występowania zdarzeń była większa wśród podgrupy chorych, która przed rozpoczęciem badania nie była leczona doustnym roztworem GLI w porównaniu do chorych, mających go w historii leczenia – było to odpowiednio 90,5% oraz 86,8% chorych.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *treatment-emergent adverse reactions*) były zaburzenia ze strony żołądka i jelit np. zaparcia, wymioty czy biegunka.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
TEAE					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	122 (89,1)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	46 (86,8)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	76 (90,5)	84
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	8 (5,8)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	4 (7,5)	53

		zaistniałe w czasie trwania leczenia	Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	4 (4,8)	84
Zaburzenia naczyniowe					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zaczerwienienie	Ogółem	15 (10,9)	137
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zeller 2012b	24 tyg.	Przekrwienie śluzówki nosa	Ogółem	15 (10,9)	137
Zaburzenia żołądka i jelit					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zaparcia	Ogółem	28 (20,4)	137
		Biegunka		24 (17,5)	
		Wymioty		24 (17,5)	
		Suchość jamy ustnej		15 (10,9)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zeller 2012b	24 tyg.	Gorączka	Ogółem	20 (14,6)	137

Niektóre ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występowały częściej w grupie stosującej wysokie (>0,2 mg/kg) i umiarkowane dawki (≥0,1 do ≤0,2 mg/kg) GLI niż w grupie stosującej niskie dawki (<0,1 mg/kg).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (10,0)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (10,5)	b/d
		Paciorkowcowe zapalenie gardła	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (4,3)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niskie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (10,0)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego					
Zeller 2012b	24 tyg.	Senność	Niskie dawki GLI	b/d (0,0)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (8,6)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (2,6)	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zeller 2012b	24 tyg.	Krwotok z nosa	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (4,3)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
		Zapalenie płuc	Niskie dawki GLI	b/d (0,0)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (5,7)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit					
Zeller 2012b	24 tyg.	Wymioty	Niskie dawki GLI	b/d (13,8)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (18,6)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (18,4)	b/d
		Suchość jamy ustnej	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (11,4)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (15,8)	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zeller 2012b	24 tyg.	Gorączka	Niskie dawki GLI	b/d (6,9)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (15,7)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (18,4)	b/d
		Wysypka	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (11,4)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (5,3)	b/d

3.20.6. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

W badaniu *Zeller 2012b* przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dotyczyło 10,2% chorych ogółem, z czego częstość przerywania leczenia wśród podgrupy chorych, która przed rozpoczęciem badania nie była leczona doustnym roztworem GLI w porównaniu do chorych, mających go w historii leczenia była wyższa - było to odpowiednio 14,3% oraz 3,8% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zgon					
<i>Zeller 2012b</i>	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	14 (10,2)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	2 (3,8)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	12 (14,3)	84

3.21. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.21.1. Zdarzenia niepożądane

U 42,9% chorych leczonych GLI raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była suchość jamy ustnej, którą odnotowano u 23,8% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych w grupie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane	48 (77,4)	62
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*		9 (42,9)	21
Zaburzenia psychiczne				
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Zaburzenia zachowania	26 (41,9)	62
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Pogorszenie się napadów drgawkowych	4 (6,5)	62
Zaburzenia serca				
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Tachykardia	1 (4,8)	21
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Niedrożność nosa	1 (4,8)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Krwawienie z nosa	1 (4,8)	21
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Zaburzania żołądka i jelit ogółem	28 (45,2)	62
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Trudności w przełykaniu	5 (8,1)	62
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Suchość jamy ustnej	5 (23,8)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Zaparcia	1 (4,8)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Wymioty	1 (4,8)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Biegunka	1 (4,8)	21
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*	Refluks żołądkowo-przełykowy	1 (4,8)	21
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Wysypka	12 (19,4)	62
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Nietrzymanie moczu lub skąpomocz	15 (24,2)	62

*minimalny okres obserwacji 2 tyg., maksymalny okres obserwacji 36 mies.

3.21.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *Zanon 2021* u 14,3% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 50.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
<i>Reid 2019</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	17 (27,4)	62
<i>Zanon 2021</i>	14,3 mies. (13,4)*		3 (14,3)	21

3.22. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie bazy CPRD

[Redacted content]

¹² Analizując dane dzieci według podziału wiekowego, otrzymano równowartość populacji 26 089 dzieci w wieku od 3 do 17 lat, obejmującą łącznie 25 308 pacjentolat, z czego okres leczenia przez lekarza

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

pierwszego kontaktu z powodu ślinotoku oszacowano na 446 pacjentolat. Wyniki zamieszczone w *EMA EPAR 2016* nieznacznie różnią się od danych przedstawionych w dokumencie Wnioskodawcy. Zdecydowano się przedstawić dane liczbowe z przedłożonego przez Wnioskodawcę dokumentu ze względu na fakt, iż są bardziej obszerne. Pomimo tego faktu informacje zawarte w *EMA EPAR 2016* potwierdzają wiarygodność danych nieopublikowanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

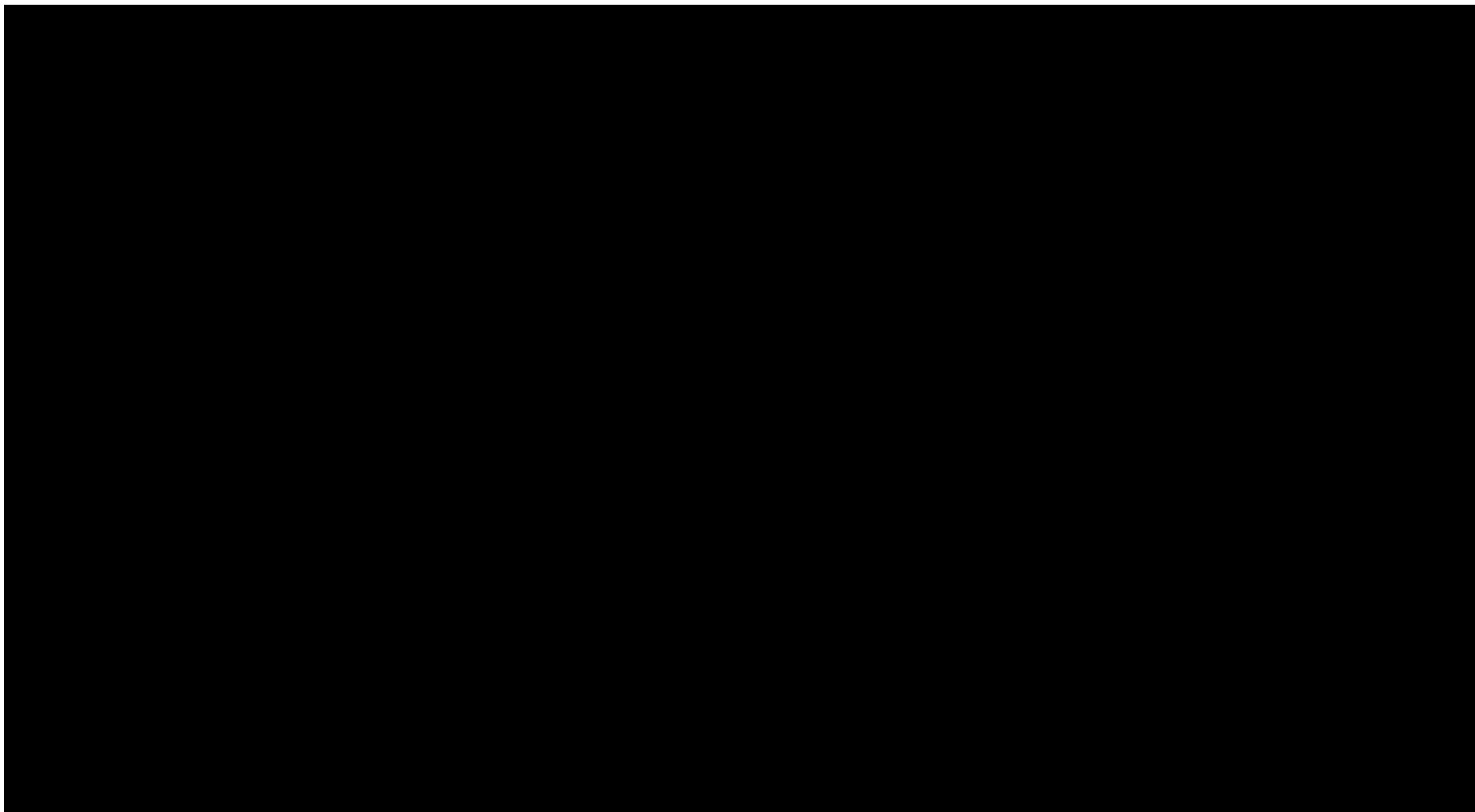
[Redacted text block]

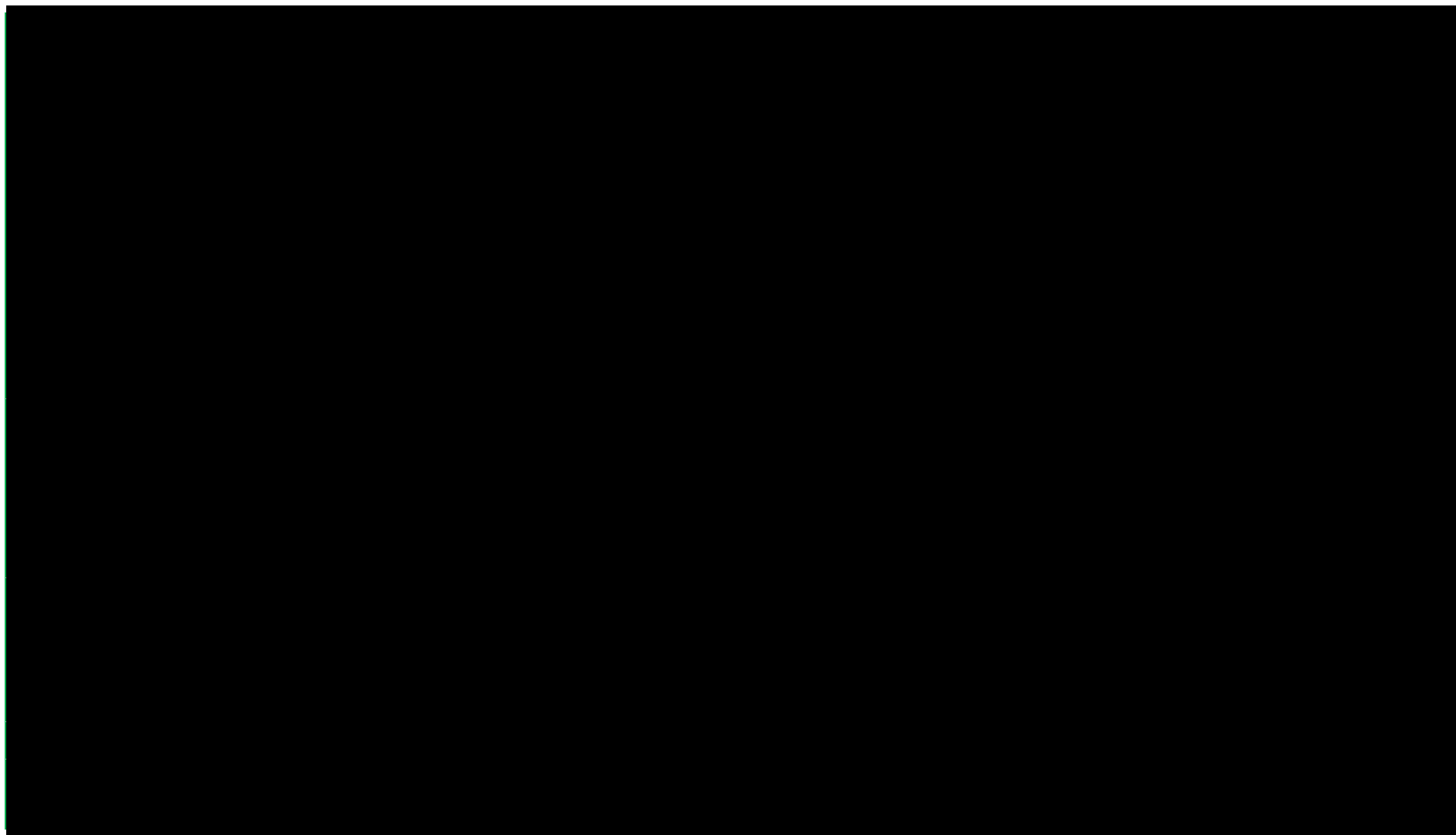
[Redacted text block]

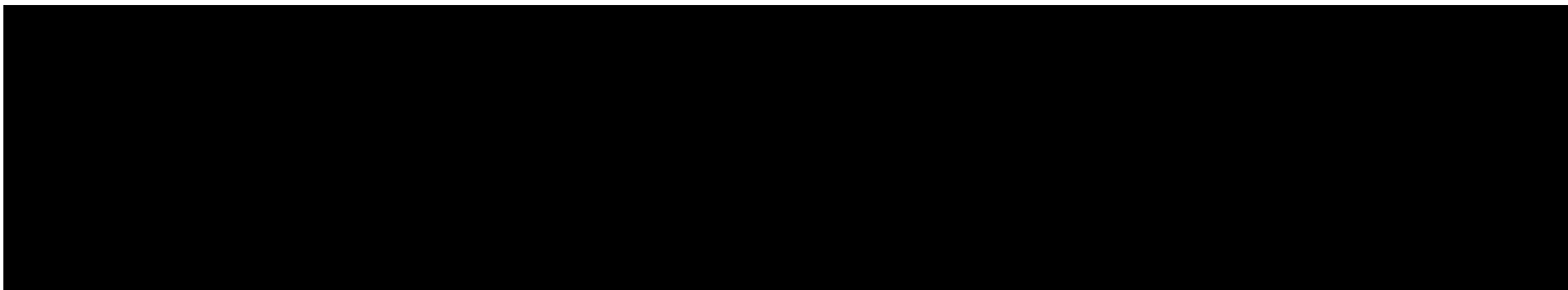
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

¹⁴ Wyniki zamieszczone w *EMA EPAR 2016* nieznacznie różnią się od danych przedstawionych w dokumencie Wnioskodawcy. Zdecydowano się przedstawić dane liczbowe z przedłożonego przez Wnioskodawcę dokumentu ze względu na fakt, iż są bardziej obszerne. Pomimo tego faktu informacje zawarte w *EMA EPAR 2016* potwierdzają wiarygodność danych nieopublikowanych.







3.23. Porównanie bezpieczeństwa GLI z komparatorem

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie oceny bezpieczeństwa GLI oraz braku leczenia. Badaną interwencją przedstawiono na podstawie publikacji *Parr 2017*. Ocena naturalnego przebiegu choroby została przedstawiona na podstawie badań *Basciani 2011*, *Alrefai 2009*, *Lin 2008* oraz *Reid 2008*. Dane o bezpieczeństwie zostały również uzupełnione o informacje zawarte w publikacjach *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*. Charakterystyka populacji, okres obserwacji oraz metodyka badań była zbliżona.

W badaniu *Parr 2017* odnotowywano tzw. zaburzenia spodziewane zależne od dawki, wśród których do najczęściej występujących zaburzeń należały złe samopoczucie (39,5%), zaparcia (31,6%), nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej (18,4%) oraz zaczerwienienie/suchość skóry (7,9%). **Zaburzenia te nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane ze względu na fakt, iż ich charakter był typowy dla leków antycholinergicznyc**h – spodziewano się ich wystąpienia w trakcie podawania leku, a stopień ich nasilenia był zależny od dawki leku. U 15,8% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego prowadzącego przerwania leczenia, w tym po 5,3% chorych przerwało leczenie z powodu zaparcia, zaczerwienienia/suchości skóry oraz nadmiernego wysuszenia wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej.

Ocena naturalnego przebiegu choroby została przedstawiona na podstawie badań *Basciani 2011* oraz *Alrefai 2009*, gdzie dla ramion kontrolnych nie odnotowano żadnych nieprawidłowości, związanych z bezpieczeństwem. W publikacji *Reid 2008* wspomniano jedynie o braku zaostrzonych stanów dla chorych nieleczonych, natomiast publikacja *Lin 2008* nie zawiera informacji o bezpieczeństwie dla chorych z grupy kontrolnej.

Należy zauważyć, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej różni się między poszczególnymi badaniami i w dużej mierze zależy od przyjętej definicji. Ze względu na brak zastosowanego leczenia w badaniach *Basciani 2011*, *Alrefai 2009* oraz *Reid 2008* nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* w ramieniu chorych stosujących PLC raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które ze względu na brak zastosowania aktywnego leczenia związane były najprawdopodobniej z zaostrzeniem objawów choroby. W badaniu *Zeller 2012a* odnotowano 75,0% przypadków działań niepożądanych wśród chorych stosujących GLI oraz 38,9% wśród

chorych z ramienia placebo. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 100,0% chorych w grupie badanej oraz u 83,3% chorych z grupy kontrolnej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych przyjmujących GLI były suchość w ustach, wymioty, zaparcia oraz przekrwienie śluzówki nosa. Podobna tendencja utrzymywała się wśród chorych z grupy PLC. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło 5,0 % chorych z ramienia GLI oraz 5,6% z grupy otrzymującej PLC.

W badaniu *Mier 2000* wystąpienie zdarzenia niepożądanego odnotowano u 69,4% chorych otrzymujących GLI oraz 16,7% chorych z ramienia PLC. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami wśród badanych leczonych GLI były zmiany w zachowaniu, zaparcia, nadmierna suchość w jamie ustnej oraz zastój moczu. W miarę zwiększania dawki więcej chorych doświadczało zdarzeń niepożądanych. W pierwszym poziomie dawkowania 13,9% dzieci zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, podczas przyjmowania GLI. Na kolejnych poziomach eskalacji dawki było to odpowiednio 30,6%, 25,0% oraz 80,6% chorych. W ramieniu PLC wśród 30 chorych odnotowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych, takich jak zmiany zachowania, przekrwienia błony śluzowej nosa oraz biegunki. Każde w ww. zdarzeń odnotowano u odpowiednio 3% chorych z ramienia otrzymującego placebo.

3.24. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2016*.

Skuteczność opcji terapeutycznej, stosowanej w łagodzeniu patologicznego ślinienia się u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, powinna być przeanalizowana pod kątem wątpliwości, wynikających z cholinolitycznego profilu leku.

Korzyści z zastosowania roztworu glikopironium w łagodzeniu patologicznego ślinienia się wśród dzieci z zaburzeniami neurologicznymi wykazano w dwóch badaniach RCT: *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*. Kluczowe 8-tygodniowe badanie *Zeller 2012a* przeprowadzone z udziałem 38 chorych wykazało przewagę GLI nad PLC w redukcji ślinienia się u dzieci w wieku 3-16 lat. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu, rozumiany jako poprawa

o ≥ 3 punkty w mTDS był znacząco wyższy¹⁵ dla GLI (14/19; 73,7%) niż dla PLC (3/17; 17,6%) ($p = 0,0011$). Przewagę GLI nad PLC wykazano również w badaniu *Mier 2000*, przeprowadzonym w populacji 39 dzieci w wieku ≥ 4 lat z zaburzeniami neurorozwojowymi i ciężkim ślinotokiem. Wynik dla redukcji ślinienia w mTDS był proporcjonalny do wzrostu poziomu dawki w okresie 4 tygodni miareczkowania, a po upływie kolejnych 4 tygodni stosowania najwyższej indywidualnej dawki, zmniejszył się jeszcze bardziej.

Te dwa randomizowane, podwójnie ślepe badania są poparte długoterminowym badaniem *Zeller 2012b*, w którym GLI był podawany 137 chorym pediatrycznym w wieku 3-18 lat. Co najmniej 3-punktową poprawę wyniku mTDS w 24. tygodniu leczenia osiągnęło w tym badaniu 52,3% chorych.

W odniesieniu do bezpieczeństwa w badaniu *Mier 2000* stwierdzono większą częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z OUN (23%) w grupie GLI w porównaniu z PLC. Pomimo zastosowania w badaniu wyższej niż powszechnie stosowana dawki, istnieją obawy, że u niektórych leczonych dzieci występuje zwiększone ryzyko przekraczania bariery krew-mózg. Zdarzenia niepożądane ze strony OUN mogą być trudne do odróżnienia przez opiekuna od objawów choroby neurologicznej.

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów ich doświadczenie w leczeniu ślinotoku wyraźnie wskazuje, że nie jest to zdarzenie niepożądane występujące często. Ponadto chorzy z tej populacji przyjmują jednocześnie wiele innych leków, z których część ma udowodniony wpływ na OUN. Należy zauważyć, że w tej populacji chorych istnieje duża niezaspokojona potrzeba. Korzyści z leczenia ślinotoku są znaczne, a opiekunowie potrafią szybko zauważyć zmiany w zachowaniu dzieci. Biorąc pod uwagę węższe wskazanie (chorzy z ciężką postacią ślinotoku) oraz szczególną korzyść kliniczną dla chorych, dostępne dane dotyczące potencjalnego ryzyka działania leku na OUN uznano za wystarczające, a potencjalne ryzyko za dopuszczalne dzięki włączonemu do ChPL ostrzeżeniu oraz ustalonym środkom minimalizacji tego ryzyka.

W randomizowanych badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* zastój moczu raportowano u 13-15% chorych leczonych GLI, natomiast nie występował on w ramieniu PLC. Zdaniem ekspertów

¹⁵ poprawa dotyczyła wyników zaczynała się 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia (52,6% vs. 0%; $p=0,00007$)

klinicznych zastój moczu może wystąpić u chorych, nie jest jednak często spotykanym w praktyce klinicznej zdarzeniem niepożądanym.

Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wymieniono także zapalenie płuc oraz zaparcia, które w tej populacji występują częściej ze względu na niską aktywność fizyczną.

Nieodpowiednie dawkowanie GLI prowadzi do gromadzenia się gęstego śluzu, a w konsekwencji potencjalnego ryzyka zapalenia płuc, jednakże opinia ekspertów jasno wskazuje, że ryzyko to można uznać za możliwe do opanowania przy precyzyjnym i ostrożnym miareczkowaniu leku, stąd postać leku, jaka została zaproponowana w przypadku produktu leczniczego Sialanar® umożliwi takie postępowanie. Analogiczne wnioski przedstawiono w odniesieniu do zaparć i zastoju moczu. Zadaniem ekspertów kluczowe jest odpowiednie dawkowanie leku oraz uczulenie opiekunów na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami GLI.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rodzaj i częstotliwość zdarzeń były całkowicie zgodne z tymi, które zaobserwowano w badaniach klinicznych w populacji docelowej oraz wynikały z charakterystyki glikopironium, jako cholinolityka. Antycholinergiczny profil zdarzeń niepożądanych może być oceniony przez opiekuna w rozmowie z lekarzem prowadzącym, a ChPL zawiera szczegółowy opis postępowania podczas ich wystąpienia.

Suchość w jamie ustnej jest prawdopodobnie nieuniknionym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem GLI, ze względu na fakt, że jest to poniekąd spodziewany efekt, do którego zmierza leczenie. Ponieważ suchość w ustach jest poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju próchnicy należy zapewnić choremu wysoki poziom higieny jamy ustnej.

Przedstawione dane potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia krótkoterminowego. W związku z tym, że GLI jest substancją stosowaną od wielu lat można przypuszczać, że długoterminowe zdarzenia niepożądane związane z działaniem antycholinergicznym są podobne do tych obserwowanych w krótkim okresie stosowania.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Sialanar® w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym oceniono jako korzystny.

3.25. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Sialanar® [*ChPL Sialanar®*];
- FDA 2018;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.25.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.25.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie przeciwcholinergiczne

U niepełnosprawnego dziecka działanie przeciwcholinergiczne, takie jak zatrzymanie moczu, zaparcie i przegrzanie wskutek hamowania wydzielania potu, może być zależne od dawki i trudne do oceny. Wymagane jest kontrolowanie chorych przez lekarzy i opiekunów zgodnie z poniższymi instrukcjami postępowania.

Opiekun powinien przerwać leczenie oraz zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego w następujących przypadkach:

- zaparcie;
- zatrzymanie moczu;
- zapalenie płuc;
- reakcja alergiczna;
- gorączka;
- pogoda z bardzo wysoką temperaturą;
- zmiany zachowania.

Po dokonaniu oceny objawów lekarz prowadzący podejmie decyzję o zaprzestaniu leczenia lub jego kontynuacji z zastosowaniem mniejszej dawki.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania

Opublikowane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie obejmują czasu wykraczającego poza 24-tygodniowy okres leczenia. Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania oraz niejasności związane z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości całkowity czas leczenia powinien być jak najkrótszy. Jeśli konieczna jest ciągła terapia (np. w warunkach opieki paliatywnej) lub też leczenie jest powtarzane okresowo (np. w warunkach niepaliatywnych podczas leczenia przewlekłej choroby), należy wnikliwie rozważyć korzyści i ryzyko związane z każdym indywidualnym przypadkiem, a leczenie bardzo dokładnie kontrolować.

Ślinotok o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym

Ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo korzyści z leczenia oraz znany profil działań niepożądanych produktu leczniczego Sialanar® nie należy podawać dzieciom ze ślinotokiem o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

Zaburzenia dotyczące serca

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania glikopironium u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, arytmia serca oraz schorzeniami charakteryzującymi się tachykardią (m.in. tyreotoksykozą, niewydolnością serca, stanem związanym z operacją serca) ze względu na potencjalne działania polekowe w postaci zwiększenia częstości akcji serca, ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca. Opiekunowi należy zalecić mierzenie tętna, jeśli wydaje się, że dziecko ma złe samopoczucie, i zgłaszać przypadki bardzo szybkiej lub bardzo wolnej akcji serca.

Zaburzenia żołądka i jelit

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków przeciwmuskarynowych, takich jak glikopironium, u chorych z chorobą refluksową przełyku, wcześniej występującym zaparciem i biegunką.

Zaburzenia stomatologiczne

Ze względu na to, że zmniejszone wydzielanie śliny może zwiększać ryzyko chorób jamy ustnej oraz zmian okołozębowych, ważne jest, aby zapewnić chorym właściwą, codzienną higienę jamy ustnej i regularną kontrolę stomatologiczną.

Zaburzenia układu oddechowego

Glikopironium może powodować zagęszczanie wydzieliny, a przez to zwiększać ryzyko zakażeń układu oddechowego i zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc należy przerwać leczenie z zastosowaniem glikopironium.

Działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

W badaniach klinicznych zgłaszano nasilone działania dotyczące OUN, w tym: drażliwość, senność, niepokój, nadpobudliwość, koncentracja uwagi na krótki czas, frustrację, zmiany nastroju, wybuchy złości lub gwałtowne zachowanie, nadwrażliwość, poważny lub smutny nastrój, częste epizody płaczu i uczucie strachu. Zmiany zachowania należy kontrolować. Ze względu na swoją czwartorzędową budowę glikopironium cechuje ograniczona zdolność przechodzenia przez barierę krew-mózg, aczkolwiek zakres penetracji jest nieznany. Należy zachować ostrożność u dzieci z osłabioną barierą krew-mózg, np. w przypadku drenażu komory mózgu, obecności guza mózgu lub zapalenia mózgu.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sialanar® u dzieci poniżej 3 lat ze względu na bardzo nieliczne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glikopironium w tej grupie wiekowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce maksymalnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Benzoesan sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mg benzoesu sodu (E 211) w 1 ml.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem leczenia rozważyć, w razie konieczności, używanie skutecznych metod antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sialanar® u kobiet w ciąży. Dane dotyczące oceny punktów końcowych związanych z rozrodczością w przypadku glikopironium są ograniczone. Stosowanie glikopironium w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania glikopironium w okresie laktacji. Stosowanie produktu leczniczego w okresie laktacji jest przeciwwskazane.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sialanar® na płodność mężczyzn i kobiet. Wyniki rozrodu u szczurów po podaniu glikopironium wskazują na mniejszy odsetek zapłodnień i mniejszy odsetek przeżycia po zakończeniu karmienia. Dane dostępne publicznie są niewystarczające do dostatecznej oceny wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy młodych osób dorosłych.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sialanar® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Antycholinergiczne działanie glikopironium może powodować niewyraźne widzenie, zawroty głowy i inne efekty mogące osłabiać zdolność do wykonywania wyspecjalizowanych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane nasilają się ze zwiększeniem dawki.

3.25.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przypadku stosowania glikopironium często występują działania niepożądane ze względu na znane farmakodynamiczne właściwości przeciwcholinergiczne. Do najczęściej

występujących działań niepożądanych należą: suchość błony śluzowej jamy ustnej (11%), zaparcie (20%), biegunka (18%), wymioty (18%), zatrzymanie moczu (15%), zaczerwienienie skóry (11%) i niedrożność nosa (11%). Działania niepożądane występują częściej podczas stosowania większych dawek i przedłużonej terapii

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$) oraz częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem glikopironium.

Tabela 53.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych glikopironium

	Glikopironium	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Zapalenie płuc	Często
	Zakażenie układu moczowego	Często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
	Pobudzenie	Często
	Senność	Często
Zaburzenia serca	Zaczerwienienie skóry	Bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa	Bardzo często
	Krwawienia z nosa	Często
	Zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

3.25.1.1. Opis wybranych działań niepożądanych

Zatrzymanie moczu

Zatrzymanie moczu to znane działanie niepożądane związane z właściwościami przeciwcholinergicznymi produktów leczniczych (15%). Do czasu ustąpienia objawów zatrzymania moczu należy przerwać leczenie z zastosowaniem glikopironium.

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc to znane działanie niepożądane związane z właściwościami przeciwcholinergicznymi produktów leczniczych (7,9%). Do czasu ustąpienia objawów zapalenia płuc należy przerwać leczenie z zastosowaniem glikopironium.

Zaparcia

Zaparcie to znane działanie niepożądane związane z właściwościami przeciwcholinergicznymi produktów leczniczych (30%). Do czasu ustąpienia objawów zaparcia należy przerwać leczenie z zastosowaniem glikopironium.

Ośrodkowy układ nerwowy

Mimo że glikopironium wykazuje ograniczoną zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, w badaniach klinicznych zgłaszano nasilone działanie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (23%). Działanie to należy omówić z opiekunem w trakcie oceny leczenia i rozważyć zmniejszenie dawki.

Zaburzenia dotyczące serca

Stwierdzono, że glikopironium wykazuje wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze przy dawkach stosowanych podczas znieczulenia farmakologicznego, choć takiego działania nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem dzieci z przewlekłym ślinotokiem. Wpływ produktu na układ sercowo-naczyniowy należy uwzględnić podczas oceny tolerancji leczenia.

Szczególne grupy chorych

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bromku glikopironium u dzieci od narodzin do wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.

Dorośli

Produkt leczniczy Sialanar® jest wskazany do stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące stosowania glikopironium u osób dorosłych z patologicznym zaburzeniem wydzielania śliny.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Sialanar® jest wskazany do stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży. W przypadku osób w podeszłym wieku produkt leczniczy cechują wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji oraz zmniejszony klirens. Istnieją również ograniczone dane na poparcie skuteczności produktu podczas krótkotrwałego stosowania. W związku z tym produktu leczniczego Sialanar® nie należy stosować u chorych w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Wydalanie glikopironium z krążenia ogólnego zachodzi głównie przez nerki, w związku z tym nie uważa się, aby zaburzenia czynności wątroby powodowały istotny klinicznie wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej na glikopironium.

3.25.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem bromku glikopironium są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- zaburzenia żołądka i jelit tj. zaparcia, wymioty, suchość jamy ustnej, biegunka, przewlekła rzekoma niedrożność jelita (IPO, ang. *intestinal pseudo-obstruction*), częściowa mechaniczna niedrożność jelita;
 - zaburzenia dotyczące serca (chorobę wieńcową, zastoinową niewydolność serca, tachykardię i nadciśnienie tętnicze);
 - neuropatię autonomiczną;
 - choroby nerek;
 - obsługę maszyn i zdolność prowadzenia pojazdów;
 - wysoką temperaturę otoczenia.
-

Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że bromek glikopironium należy stosować ostrożnie wśród chorych ze stanami nasilonymi przez działanie leków antycholinergicznym, w tym:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego - duże dawki leku mogą hamować motorykę jelit, w konsekwencji czego może dojść do powstania niedrożności jelita krętego;
- nadczynność tarczycy.

3.25.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports i bazy WHO

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania bromku glikopironium w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 30.08.2023 r.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport jak i w bazie WHO należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Tabela 54.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bromkiem glikopironium

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 30.08.2023)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	656
Zaburzenia układu nerwowego	289
Zaburzenia żołądka i jelit	323
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	594
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	318
Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza WHO (data zbierania danych: 30.08.2023)	
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 858

Zaburzenia układu nerwowego	784
Zaburzenia żołądka i jelit	1 005
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 646
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 058

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- w badaniach przedstawionych w analizie zastosowano inny produkt leczniczy zawierający bromek glikopironium Cuvposa®, który jest średnio o około 25% mniej biodostępny niż Sialanar®. W związku z tym w *ChPL Sialanar®* określono o 20% mniejszą dawkę początkową i o 20% mniejsze przyrosty dawki, Zgodnie z *EMA 2016* schemat dawkowania bromku glikopironium określony w *ChPL Sialanar®* jest właściwy oraz odzwierciedla ekspozycje na bromek glikopironium, w których zastosowano roztwór GLI (1 mg/5 ml);
- ze względu na brak dostępnych wysokiej jakości badań bezpośrednio porównujących GLI z brakiem leczenia zawierających punkty końcowe zdefiniowane w oparciu o zwalidowaną skalę, w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania *Parr 2017* oraz wyników randomizowanych badań dla komparatora. Dodatkowo przedstawiono także wyniki badań *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z PLC.;
- kluczowe badania w analizie cechują się krótkim okresem obserwacji. Jednak zgodnie z *ChPL Sialanar®* bromek glikopironium zalecany jest do stosowania krótkookresowego. W związku z tym już krótkookresowe badania dostarczają istotnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLI. Jednak w celu przedstawienia pełniejszego obrazu dotyczącego terapii GLI w analizie przedstawiono również badania dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 24-tygodniowy okres obserwacji w badaniu *Zeller 2012b* i 14,3 miesięczny okres obserwacji w obserwacyjnym badaniu *Zanon 2021*;
- 32,1% chorych uczestniczących w badaniu *Zeller 2012b* miało umiarkowany ślinotok, podgrupa ta nie spełniała kryterium populacji określonego w *ChPL Sialanar®*. Wyniki z ww. badania zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ u większości chorych uczestniczących w badaniu występował ślinotok o nasileniu ciężkim do obfitego. Ponadto w badaniu przedstawiono wyniki dla dłuższego 24-tygodniowego okresu obserwacji;
- W badaniu *Parr 2017* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wyniósł 29%. U pozostałych chorych uczestniczących w badaniu występowały inne zaburzenia

neurologiczne. W badaniach obserwacyjnych *Zanon 2021* i *Reid 2019* odsetek ten wynosił odpowiednio 33% i 36%. Należy podkreślić, że w ocenie skuteczności leczenia ślinotoku kluczowe znaczenie ma jego nasilenie, a nie choroba neurologiczna, w przebiegu której występuje ślinotok. W związku z tym wiarygodność wnioskowania należy ocenić jako wysoką, ponieważ we wszystkich badaniach oprócz *Zeller 2012b* brali udział chorzy ze ślinotokiem o nasileniu ciężkim do obfitego. Dodatkowo wnioski z badań *Zeller 2012a*, *Mier 2000* oraz *Zeller 2012b*, w których uczestniczyła większość chorych z CP potwierdza wyniki pozostałych przedstawionych w analizie badań.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia GLI względem braku interwencji w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Ze względu na niską jakość badań bezpośrednio porównujących GLI z PLC zdecydowano się przedstawić wyniki badania *Parr 2017* o wyższej wiarygodności metodologicznej, w którym zastosowano zwalidowaną skalę DIS. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo przedstawiono także wyniki badań *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z PLC. Ponadto analiza została uzupełniona o badanie z dłuższym okresem obserwacji tj. *Zeller 2012b* oraz o badania obserwacyjne *Zanon 2021* i *Reid 2019*.

Ocena skuteczności

W badaniu *Parr 2017* po 4 tygodniach terapii GLI zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w skali DIS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Wynik ten uległ redukcji o 26,8 pkt względem wartości początkowych. Kierunek zmian utrzymał się również w 12. tygodniu leczenia, w którym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS o 28,3 pkt względem wartości początkowych. Należy podkreślić, że minimalną istotną klinicznie różnicę wyniku w skali DIS określono na 12,5 punktu. W związku z tym wyniki odnotowane w badaniu *Parr 2017* świadczą o wysokiej skuteczności interwencji.

Natomiast w populacji chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia odnotowano pogorszenie wyniku w skali DIS o 2,57 pkt. w 4. tygodniu trwania badania. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować o znacznej przewadze GLI względem komparatora.

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Parr 2017* obejmował zmianę średniego wyniku w skali DSFS (między wartością wyjściową, a 4. tygodniem i 12. tygodniem). Wśród chorych stosujących GLI odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 2,9 pkt zarówno w 4., jak i 12. tygodniu obserwacji.

W przypadku chorych niestosujących aktywnego leczenia po około 4 tygodniach obserwacji raportowano zmniejszenie średniego wyniku od 0,57 pkt do wzrostu o 0,2 pkt. Natomiast po 12 tygodniach obserwacji odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 0,1-0,43 pkt.

W związku z tym wyniki w skali DSFS świadczą o wysokiej skuteczności leczenia GLI w porównaniu z brakiem leczenia. Należy zauważyć, że wyniki wskazujące na wysoką skuteczność w porównaniu z komparatorem pozwalają wnioskować o tym, że finansowanie GLI ze środków publicznych w znaczącym stopniu będzie wypełniało lukę terapeutyczną w populacji docelowej.

W badaniu *Parr 2017* oceniano ponadto ogólną satysfakcję z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM¹⁶. Po 4 tygodniach leczenia średni wynik kwestionariusza w domenie Ogólne zadowolenie wyniósł 86 pkt. Zbliżone wyniki odnotowano również w przypadku podskal: Skuteczność i Udogodnienie. Natomiast w podskali Zdarzenia niepożądane zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 pkt. Wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji były spójne z wynikami po 4 tygodniach terapii. Wyniki kwestionariusza TSQM wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia GLI.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Zeller 2012a* stanowił "dychotomizowany mTDS", zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie. Skala ta składa się z 9 punktów, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 73,7% chorych w grupie GLI oraz 17,6% w grupie PLC. Zaobserwowano ponadto istotną statystycznie różnicę między średnim wynikiem w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia

¹⁶ Kwestionariusz składa się z 4 podskal (Skuteczność, Zdarzenia niepożądane, Udogodnienie, Ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100 pkt.

względem wartości początkowych (3,94 pkt vs. 0,71 pkt na korzyść interwencji badanej). Należy przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie raportowano wśród 52,6% chorych.

Analogiczną sytuację zaobserwowano w badaniu *Mier 2000*. Wśród chorych, otrzymujących GLI średnia poprawa wyniku w skali mTDS po 4 tygodniach leczenia GLI względem wartości początkowych wyniosła 5,67 pkt., w porównaniu do 1,11 pkt. poprawy dla chorych, którzy otrzymali PLC.

W długoterminowym badaniu *Zeller 2012b* pierwszorzędowy punkt końcowy w stanowiła poprawa wyniku mTDS w 24. tygodniu leczenia o co najmniej 3 punkty. Wynik ten osiągnęło 52,3% chorych w grupie GLI. Odsetek chorych z obfitym, ciężkim i umiarkowanym ślinieniem się uległ znacznej redukcji po 24 tygodniach leczenia, odpowiednio w każdej podgrupie z 31,6% do 2,3%, z 36,6% do 8,3% i z 32,1% do 25,6%. Epizody ślinienia ograniczyły się do minimum w przypadku 15% chorych pod koniec badania.

Analiza skuteczności została ponadto uzupełniona o wyniki z badań obserwacyjnych *Zanon 2021* i *Reid 2019*. W wymienionych badaniach odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną uwzględniono następujące punkty końcowe: średni wynik i częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS oraz średni wynik i częstość występowania odpowiedzi na leczenie w domenach DS i DF skali DSFS.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Zanon 2021* u chorych leczonych bromkiem glikopirionium odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych, które wyniosło 22,3 pkt. Analogiczna zależność została zaobserwowana w badaniu *Reid 2019*, gdzie średnia zmiana wyniku dla skali DIS osiągnęła wartość 26,9 pkt.

Po tygodniu leczenia GLI w badaniu *Reid 2019* poprawa według skali DIS wystąpiła u 56,5% chorych. Natomiast w badaniu *Zanon 2021* po 14,3 miesiącach leczenia poprawę w skali DIS odnotowano u 76,2% chorych leczonych GLI

Wśród chorych leczonych GLI w badaniu *Zanon 2021* zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniego wyniku zarówno w domenie DS, jak i DF, względem wartości początkowych (odpowiednio 1,2 pkt oraz 0,8 pkt). Ponadto, w domenie DS poprawę raportowano u 66,7% chorych, a w domenie DF poprawę zaobserwowano u 47,6% chorych.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *Parr 2017* odnotowywano zaburzenia spodziewane zależne od dawki, wśród których najczęściej występowały złe samopoczucie (39,5%), zaparcia (31,6%), nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej (18,4%) oraz zaczerwienienie/suchość skóry (7,9%). Ze względu na typowy antycholinergiczny charakter glikopironium zaburzenia te nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane, gdyż spodziewano się możliwości ich wystąpienia w trakcie podawania leku, a stopień ich nasilenia był zależny od dawki leku. U 15,8% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego, które prowadziło następnie do przerwania leczenia, głównie w związku z zaparciami, zaczerwienieniem/suchością skóry oraz nadmiernym wysuszeniem wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej.

Ocena naturalnego przebiegu choroby została przedstawiona na podstawie badań *Basciani 2011* oraz *Alrefai 2009*, gdzie dla ramion kontrolnych nie odnotowano żadnych nieprawidłowości, związanych z bezpieczeństwem. W publikacji *Reid 2008* wspomniano jedynie o braku zaostrzonych stanów dla chorych nieleczonych, natomiast publikacja *Lin 2008* nie zawiera informacji o bezpieczeństwie dla chorych z grupy kontrolnej.

Należy zauważyć, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej różni się między poszczególnymi badaniami i w dużej mierze zależy od przyjętej definicji. Ze względu na brak zastosowanego leczenia w badaniach *Basciani 2011*, *Alrefai 2009* oraz *Reid 2008* nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* w ramieniu chorych stosujących PLC raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które ze względu na brak zastosowania aktywnego leczenia związane były najprawdopodobniej z zaostrzeniem objawów choroby.

W badaniu *Zeller 2012a* odnotowano 75,0% przypadków działań niepożądanych wśród chorych stosujących GLI oraz 38,9% wśród chorych z ramienia placebo. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 100,0% chorych w grupie badanej oraz u 83,3% chorych z grupy kontrolnej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi wśród chorych przyjmujących GLI były suchość w ustach, wymioty, zaparcia oraz przekrwienie śluzówki nosa. Podobna tendencja utrzymywała się wśród chorych z grupy PLC. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło 5,0 % chorych z ramienia GLI oraz 5,6% z grupy otrzymującej PLC.

W badaniu *Mier 2000* wystąpienie zdarzenia niepożdanego odnotowano u 69,4% chorych otrzymujących GLI oraz 16,7% chorych z ramienia PLC. Najczęściej obserwowanymi

zdarzeniami wśród badanych leczonych GLI były zmiany w zachowaniu, zaparcia, nadmierna suchość w jamie ustnej oraz zastój moczu. W miarę zwiększania dawki więcej chorych doświadczało zdarzeń niepożądanych. W pierwszym poziomie dawkowania 13,9% dzieci zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, podczas przyjmowania GLI. Na kolejnych poziomach eskalacji dawki było to odpowiednio 30,6%, 25,0% oraz 80,6% chorych. W ramieniu PLC wśród 30 chorych odnotowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych, takich jak zmiany zachowania, przekrwienia błony śluzowej nosa oraz biegunki. Każde w ww. zdarzeń odnotowano u odpowiednio 3% chorych z ramienia otrzymującego placebo.

W badaniu *Zeller 2012b* działania niepożądane odnotowano wśród 46,7% chorych stosujących GLI, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 5,8% chorych w trakcie przyjmowania leku oraz u 4,4% chorych w ciągu 30 dni od ostatniej dawki. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 89,1% chorych w GLI, z czego częstość występowania zdarzeń była większa w podgrupie chorych, która przed rozpoczęciem badania nie była leczona doustnym roztworem GLI w porównaniu do chorych, mających go w historii leczenia – było to odpowiednio 90,5% oraz 86,8% chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony żołądka i jelit np. zaparcia, wymioty czy biegunka. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dotyczyło w tym badaniu 10,2% chorych ogółem.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted content]

Stosowana w obecnej praktyce klinicznej konieczność miareczkowania dawki jest bezpośrednio związana z występowaniem działań niepożądanych związanych z dawką leku. Miareczkowanie dawki opiera się na odpowiedzi chorego na leczenie oraz występowaniu działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane o charakterze antycholinergicznym mogą być z powodzeniem ocenione przez opiekuna po rozmowie z lekarzem prowadzącym, a szczególne instrukcje dotyczące postępowania w przypadku poszczególnych zdarzeń znajdują się ChPL.

Przeciwwskazaniem do stosowania glikopironium jest nadwrażliwość na GLI lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wiek poniżej 3 roku życia, jaskra, ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73m²), w tym osoby ze schyłkową niewydolnością nerek¹⁷ wymagającą dializ, niedrożnością jelit w wywiadzie, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zwężeniem odźwiernika, miastenią, a także kobiety w ciąży lub karmiące.

Dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wykazały żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem GLI, w tym jego długotrwałego stosowania w preparatach do leczenia ślinotoku.

Wnioski

Analiza skuteczności bromku glikopironium względem braku leczenia wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zgodnie z badaniami klinicznymi zastosowanie glikopironium w populacji docelowej zmniejsza ryzyko patologicznego wydzielania śliny u dzieci z przewlekłą postacią chorób neurologicznych. Różnica między interwencją badaną a kontrolną jest istotna statystycznie i klinicznie.

Analiza profilu bezpieczeństwa glikopironium wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest wyższa, ale jednocześnie wynika z samego charakteru antycholinergicznego badanego leku oraz jest zależna od dawki. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania GLI i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Sialanar® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną

¹⁷ Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR >30 ml/min/1,73m²) obligują lekarza, do zastosowania dawki pomniejszonej o 30%.

obecnie metodę objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym. W populacji tej istnieje silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności bromku glikopirronium względem braku leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa GLI jest akceptowalny. Dodatkowo korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania odnaleziono dwa badania kliniczne w fazie rekrutacji chorych mające na celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku glikopirronium w porównaniu z placebo, stosowanym jako uzupełnienie standardowego postępowania u dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu przewlekłych zaburzeń neurologicznych. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Ze względu na niską jakość odnalezionych badań randomizowanych *Zeller 2012a i Mier 2000* bezpośrednio porównujących GLI z PLC wynikającą m.in. z zastosowania w nich niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywną oceną jakości tych badań przez CADTH, zdecydowano się przedstawić wyniki badania *Parr 2017* o wyższej wiarygodności metodologicznej, w którym zastosowano zwalidowaną skalę DIS. [REDACTED]

Poszukiwano badań, w których uwzględnione punkty końcowe umożliwiłyby porównanie z badaniem *Parr 2017*, tj. odpowiedź na leczenie (wyrażona za pomocą obiektywnych skal DIS i DSFS). W wyniku przeglądu nie odnaleziono randomizowanych badań eksperymentalnych spełniających kryteria włączenia, w których przedstawiono porównanie plastrów z hioscyną z brakiem leczenia. Dlatego też niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego.

W związku z tym wyniki z badania *Parr 2017* zestawiono z ramieniem naturalnego przebiegu choroby na podstawie odnalezionych badań *Basciani 2011*, *Alrefai 2009*, *Lin 2008* oraz *Reid 2008*. Dodatkowo przedstawiono także wyniki badań *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z PLC. Ponadto analiza została uzupełniona o badanie z dłuższym okresem obserwacji tj. *Zeller 2012b* oraz o badania obserwacyjne *Zanon 2021* i *Reid 2019*. Należy podkreślić, że wnioski wszystkich przedstawionych badań są spójne i wskazują na wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa GLI. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa opracowanie wtórne spełniające kryteria interwencji i populacji opublikowane w ostatnich latach. Celem przeglądu *You 2021* był opis i analiza porównawcza schematów leczenia antycholinergicznego wśród dzieci z rozpoznaniem ślinotoku. Jego wyniki wskazują, że glikopironium jest najlepiej przebadanym lekiem antycholinergicznym w ww. wskazaniu i cechuje się wysoką skutecznością. We wszystkich siedmiu badaniach uwzględnionych w przeglądzie *You 2021* wykazano redukcję ślinotoku podczas leczenia GLI w odniesieniu do różnych punktów końcowych. W przeglądzie systematycznym *Sridharan 2018* porównano opcje terapeutyczne

stosowane w leczeniu ślinotoku w populacji dzieci i dorosłych chorych z zaburzeniami neurologicznymi. Zgodnie z wynikami przeglądu w podgrupie dzieci z porażeniem mózgowym zastosowanie glikopironium wiązało się z istotną statystycznie redukcją ślinotoku względem PLC.

Najnowsze wytyczne kliniczne (*AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020*) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [AWMF 2019].

Wnioski autorów włączonego opracowania wtórnego oraz wytycznych klinicznych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Przewlekłe ślinienie jest niewątpliwie jednym z głównych uniedogodnień życia codziennego dzieci i młodzieży z mózgowym porażeniem dziecięcym. Ślinotok silnie wpływa na jakość życia młodych osób, narażając je na stygmatyzację przez rówieśników oraz w znacznym stopniu obciąża ich opiekunów. Przewlekłe ślinienie się wiąże się ponadto z ryzykiem wystąpienia wtórnych zakażeń bakteryjnych czy grzybiczych, a nawet niebezpiecznej aspiracji śliny do płuc [James 2022, Riva 2020].

Niekontrolowany ślinotok w połączeniu z występującymi zaburzeniami neurologicznymi powoduje **znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, które może się pogarszać wraz z postępem choroby.**

Należy podkreślić, że zaburzenie to wpływa nie tylko na poszczególnych chorych, ale całą rodzinę. Zapobieganie konieczności hospitalizacji jest w opinii opiekunów jednym z najważniejszych sposobów poprawy jakości życia zarówno chorych, jak i ich rodzin. Biorąc pod uwagę fakt, że najczęstszą przyczyną hospitalizacji u dzieci z przewlekłym wydzielaniem śliny są infekcje górnych dróg oddechowych, a kontrola wydzielania śliny zmniejsza czas trwania, ciężkość i częstość występowania takich chorób, zidentyfikowanie najbezpieczniejszych i najskuteczniejszych metod leczenia, które jednocześnie są minimalnie inwazyjne, ma pierwszorzędne znaczenie dla poprawy opieki zdrowotnej nad tą bardzo

wymagającą populacją chorych [Dohar 2019]. Stąd wczesne rozpoznanie ślinienia się i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest niezbędne w ogólnym planie interwencji zespołu multidyscyplinarnego.

W opinii ekspertów, wszystkie opcje terapeutyczne, dostępne w leczeniu ciężkiego ślinotoku mają swoje ograniczenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej są w dużym stopniu uzależnione od umiejętności lekarza prowadzącego, a plastry z hioscyną nie zawsze umożliwiają odpowiednie miareczkowanie dawki. Rozdrobnione tabletki bromku glikopironium są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, jednakże ich biodostępność jest ograniczona. Dostosowany do wieku chorego doustny preparat o stabilnej biodostępności umożliwiłby precyzyjne podanie dawki, co pomogłoby zindywidualizować leczenie, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężką dysfagią ustno-gardłową, którzy często są leczeni wieloma lekami [EMA EPAR 2016].

Brak preparatu odpowiedniego dla dzieci, dopuszczonego do leczenia ślinotoku, stanowi obecnie przeszkodę w skutecznym leczeniu tego zaburzenia [EMA EPAR 2016].

Bromek glikopironium jako lek z grupy inhibitorów receptorów muskarynowych, odznaczający się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Sialanar® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną obecnie metodę objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z dziecięcym porażeniem mózgowym. Jest to jedyna terapia zarejestrowana przez EMA w ww. schorzeniu w populacji pediatrycznej. W populacji tej istnienie silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 55.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bromku glikopirronium w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Sialanar Plus or AI rehabiLitation Against Placebo Plus Oral Rehabilitation for chlldren and Adolescents With seVere Sialorrhoea and Neurodisabilties, (SALIVA)</i>	NCT04873115	Aktywne, rekrutujące	Proveca Pharma Limited	Eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy IV	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku glikopirronium w porównaniu z placebo, stosowanym jako uzupełnienie standardowego postępowania u dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu przewlekłych zaburzeń neurologicznych	10 maja 2021 r.	10 czerwca 2023 r.
<i>A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Study of the Efficacy of Glycopyrronium bromide 1mg /5ml in the Treatment of Non-drug Induced Hypersalivation with an Open Single-arm Extension to Investigate Longer Term Efficacy and</i>	EU: 2014-001631-36	Aktywne	Colonis Pharma Limited	Eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku glikopirronium w leczeniu nadmiernego ślinienia, niezwiązanego ze stosowaniem leków, wśród chorych z niepełnosprawnością neurorozwojową	2 lutego 2015 r.	b/d



Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym – analiza kliniczna

Safety of Glycopyrronium bromide							
---	--	--	--	--	--	--	--

Data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2022 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 56.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(drool* OR hypersalivat* OR sialorrhea OR salivation OR sialism OR sialorrhoea OR sialosis OR "excessive saliva**" OR hypersialorrhea OR polysialia OR ptyalism OR ptyalorrhea OR ptyalorrhoea OR "saliva* hypersecretion")	9 913	9 301	1 860
#2	(glycopyrronium OR glycopyrrolate OR sialanar OR cuvposa OR NVA237 OR "NVA 237" OR "ad 237" OR "ad237" OR "ahr 504" OR "ahr504" OR "asecryn" OR "dartisla" OR "drm 04" OR "drm04" OR "enurev" OR "fhpc 02" OR "fhpc02" OR "gastrodyn" OR "glersa" OR "glyrx-pf" OR "lonhala magnair" OR "mopinul" OR "nodapton" OR "qbrezza" OR "robinol" OR "robinol" OR "robinul" OR "seebri" OR "sroton" OR "strodin" OR "tarodyl" OR "tarodyn" OR "tovanor")	2 017	3 296	2 213
#3	#1 AND #2	126	136	58 [#]
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	19 779 021	19 866 168 [^]	n/d
#5	#3 AND #4	98	96	n/d
#6	[embase]/lim	n/d	91	n/d

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (56), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 2 (Cochrane Reviews)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 29.08.2023 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla komparatora

Tabela 57.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(drool* OR hypersalivat* OR sialorrhea OR salivation OR sialism OR sialorrhoea OR sialosis OR "excessive saliva*" OR hypersialorrhea OR polysialia OR ptyalism OR ptyalorrhea OR ptyalorrhoea OR "saliva* hypersecretion")	9 913	9 301	1 860
#2	("best available therapy" OR "best supportive care" OR "natural course" OR "natural history" OR "disease course" OR "no treatment" OR "disease spectrum" OR "spectrum of disease" OR "lack of treatment" OR sham OR placebo)	511 694	688 278	422 039
#3	#1 AND #2	532	526	879 [#]
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	19 744 708	20 821 410 [^]	
#5	#3 AND #4	505	486	
#6	[embase]/lim	n/d	461	n/d

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (728), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 136 (Cochrane Reviews), 12 (Cochrane Protocols), 3 (Clinical Answers)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 29.08.2023 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 58.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa) AND (sialorrhoea OR drooling OR hypersalivation)	112
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	glycopyrronium	18
	Sialanar	0
	Cuvposa	4
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa) AND (sialorrhoea OR drooling OR hypersalivation)	7
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa) AND (sialorrhoea OR drooling OR hypersalivation)	5
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	glikopironium	0
	Sialanar	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 30.08.2023 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 59.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
You 2021	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Baza EMBASE, Medline i Cochrane CENTRAL, Scopus, Web of Science.</p> <p>Data przeszukania baz: 29 kwietnia 2020 r.</p>	<p>Celem przeglądu był opis i analiza porównawcza schematów leczenia antycholinergicznego wśród chorych dzieci z rozpoznaniem ślinotoku.</p>	<p>Do przeglądu włączono 27 badań o wysokim stopniu zróżnicowania przyjętej metodologii i pomiaru wyników, w tym: 5 RCT, 9 prospektywnych badań klinicznych, 2 przeglądy retrospektywne, 2 badania retrospektywne, 3 serie przypadków i 4 opisy przypadków. Badania kliniczne (RCT i badanie prospektywne) obejmowały dane 684 chorych. Odnaleziono również dwa protokoły RCT w fazie przedrekrutacyjnej. Średni wiek chorych otrzymujących leczenie antycholinergiczne wahał się od 4 do 15 lat.</p> <p>W badaniach zastosowano zróżnicowane punkty końcowe. Najczęściej podawanymi jakościowymi miarami wyników stosowanymi w badaniach eksperymentalnych były: TDS, DIS, DSFS oraz VAS.</p> <p>Roztwór glikopironium badano w siedmiu badaniach klinicznych (trzy RCT i cztery badania prospektywne). We wszystkich siedmiu badaniach wykazano redukcję ślinotoku podczas leczenia GLI w odniesieniu do różnych punktów końcowych (w dwóch badaniach zastosowano mTDS). W przypadku wskaźnika odpowiedzi na leczenie, 52% do 95% leczonych chorych zostało sklasyfikowanych jako osoby odpowiadające. Średnia poprawa według mTDS była większa w grupie przyjmującej GLI w 8 tygodniu leczenia. Poprawa wyników leczenia była statystycznie istotna również według DIS w 4 tygodniu po zakończeniu leczenia.</p> <p>W przeglądzie podsumowano dowody, przemawiające na korzyść leków antycholinergicznym w leczeniu ślinienia się u dzieci. Wciąż, jednakże istnieje potrzeba przeprowadzenia wysokiej jakości badań dotyczących skuteczności środków stosowanych w problemie ślinienia się - znaczna niejednorodność metodologii badań dotychczas przeprowadzonych, uniemożliwia bezpośrednie porównanie leków antycholinergicznym. Charakterystyka zdarzeń niepożądanych powinna być brana pod uwagę jako część procesu podejmowania decyzji</p>

				<p>klinicznych. Istnieje potrzeba dostępności większej ilości badań z jednolitymi miarami punktów końcowych.</p>
<p>Sridharan 2018</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Medline (przez PubMed) oraz Cochrane CENTRAL Data przeszukania baz: b/d</p>	<p>Celem przeglądu było porównanie środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu ślinotoku u dzieci i dorosłych przy pomocy metaanalizy sieciowej.</p>	<p>W wyniku przeszukania literatury uzyskano łącznie 279 artykułów, z których 21 zostało włączonych do przeglądu systematycznego, a 15 do metaanalizy sieciowej.</p> <p>Dane z 12 badań na 360 uczestnikach zostały wykorzystane do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy interwencjami. W 3 badaniach porównywano toksynę botulinową A i glikopironium z PLC, w 4 porównywano toksynę botulinową B z PLC, a w jednym benzotropinę z PLC oraz toksyną botulinową A i B.</p> <p>W metaanalizie uwzględniono zarówno dzieci, jak i dorosłych. Ze względu na zakres niniejszego raportu, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji pediatrycznej. Zbiorcze szacunki bezpośrednich i mieszanych porównań leczenia pomiędzy interwencjami wykazały, że w podgrupie dzieci z porażeniem mózgowym glikopironium, benzotropina oraz toksyna botulinowa A i B wiązały się z istotną statystycznie redukcją ślinotoku względem PLC.</p> <p>Nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa w podgrupie dzieci.</p>

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 60.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		You 2021	Sridharan 2018
(Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)			
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	TAK

13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	n/d	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. Parr 2017

[Parr 2017, Parr 2014]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe,</p> <p>W badaniu chore dzieci z problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopironium (GLI) oraz grupy stosującej plastry hioscyną (HIO)</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1, za pomocą usługi internetowej Newcastle Clinical Trials Unit po rekrutacji co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia. Stratyfikację przeprowadzono przy użyciu losowo permutowanych bloków o zmiennej długości w oparciu o przynależność do ośrodka badawczego oraz stopień nasilenia ślinienia się według zmodyfikowanej klasyfikacji Mier („ślina zwykle na wargach i brodzie” lub „ślina na wargach, brodzie i ubraniu”). Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych.</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie pojedynczo. Rodzaj leku nie był znany osobie oceniającej wynik. Żaden z rodziców nie ujawnił osobie oceniającej wynik grupy, w której dziecko było leczone;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 5 (5,6%) z 90 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 49 chorych z grupy HIO utracono łącznie 2 (4,1%) chorych, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu obawy przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz z powodu nieodpowiedniego czasu dla chorego na przystąpienie do badania; • spośród 41 chorych z grupy GLI utracono łącznie 3 (7,3%) chorych, w tym po 1 (2,4%) chorym z powodu obawy przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, z powodu choroby w rodzinie oraz z powodu zaprzestania ślinienia się; <p>Skala Jadad: 4/5 (badanie zaślepienie pojedynczo);</p> <p>Wynik dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, wśród których oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy. Uwzględniono wyniki w skali DIS zarejestrowane 26 – 35 dni włącznie od rozpoczęcia leczenia. W analizie uwzględniono również populację tolerującą leczenie (TT, ang. <i>treatment-tolerated</i>), która obejmowała wszystkich chorych, wciąż uczestniczących w badaniu, w 12 tygodniu jego trwania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: The Castang Foundation; WellChild; The British Academy of Childhood Disability (Polani Fund) oraz The Children’s Foundation;</p> <p>Liczba ośrodków: 15 ośrodków z National Health Service (NHS) w Wielkiej Brytanii;</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji wynosił 12 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: obliczono, że 36 zdarzeń¹⁸ w każdej z grup populacji, objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego będzie wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% (alfa=0,05), w celu wykrycia klinicznie istotnej różnicy 10 punktów dla średniego wyniku w skali DIS między grupami po 4 tygodniach obserwacji. Analizy statystyczne przeprowadzono w programie Stata 20 zgodnie z planem uzgodnionym przed odślepianiem danych. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (DSFS i TSQM) zostały przedstawione w sposób opisowy;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>

¹⁸ Po uwzględnieniu 20% utraty z obserwacji, docelowa populacja chorych wyniosła 90 dzieci.

POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> wiek >35 mies. do <16 r.ż.; waga ≥ 10 kg; brak objawów postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych; brak wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych, mających na celu zmniejszenie ślinienia się w wywiadzie; brak przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z leków; 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> uprzednie wycofanie zgodny na udział w badaniu brak możliwości przestrzegania protokołu badania przez opiekunów np. ze względu na bariery językowe (rozmowa telefoniczna); interwencje medyczne lub chirurgiczne, związane z nadmiernym ślinieniem się w wywiadzie; choroby, dla których przeciwwskazane jest stosowanie leków uwzględnionych w badaniu; uczestnictwo w badaniach klinicznych dla innych leków, które mogą bezpośrednio wpływać na proces ślinienia lub wchodzić w interakcje z lekami, stosowanymi w terapii ślinienia; ciąża. 		
Parametr	Grupa badana (HIO)	Grupa kontrolna (GLI)
Liczba chorych	49	41
Mężczyźni, n (%)	33 (67,3)	22 (53,7)
Kobiety, n (%)	16 (32,7)	19 (46,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	4,9 (3,0; 14,5)	4,6 (3,0; 11,9)
Waga, mediana (zakres) [kg]	18,1 (11,1; 79,4)	16,6 (10,4; 41,8)
Porażenie mózgowie, n (%)	10 (20,4)	12 (29,3)
Nasilenie ślinienia się, n (%)	ubrania	43 (87,8)
	twarz	6 (12,2)
DIS na początku badania	n	47
	średnia (SD)	57,9 (15,5)
	mediana [zakres]	58 (26; 85)
DSFS na początku badania ¹⁹	n	35
	średnia (SD)	7,6 (1,1)
	mediana (zakres)	8 (5; 9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja 1: Schemat dawkowania leku w grupie HIO wyglądał następująco: tydzień 1: ¼ plastra; tydzień 2: ½ plastra; tydzień 3: ¾ plastra; tydzień 4: cały plaster. Plaster był zwykle umieszczany pod uchem z nałożonym na niego opatrunkiem okluzyjnym i wymieniany co 3 dni, na przemian, aby zminimalizować ryzyko miejscowej reakcji skórnej. Plastikowe podłoże plastra było przecinane, aby odsłonić przepisana część plastra; sam plaster nie był przecinany, aby uniknąć wycieku substancji leczniczej.</p>		

¹⁹ Wyniki dla chorych, którzy tolerowali leczenie do 4. tygodnia badania.

Interwencja 2: Schemat dawkowania w grupie GLI wyglądał następująco: tydzień 1: 40 µg/kg/dawkę; tydzień 2: 60 µg/kg/dawkę; tydzień 3: 80 µg/kg/dawkę; tydzień 4: 100 µg/kg/dawkę. Stosowano maksymalnie 2 mg leku na dawkę, dawkując lek 3 razy/dobę. Lek był podawany doustnie lub przez rurkę do karmienia.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik w skali DIS;
- wynik w skali DSFS;
- wynik kwestionariusza TSQM;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane, zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.

7.7.2. Zeller 2012a

[Zeller 2012a, EMA EPAR 2016]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie²⁰, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, fazy III

W badaniu chorych dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopirionium oraz grupy stosującej placebo

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1;

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie podwójnie, z maskowaniem co do drogi podania interwencji oraz jej koloru i smaku. Ze względu na fakt, że u chorych otrzymujących placebo spodziewano się wystąpienia przewlekłego ślinotoku, opiekunowie byli szczególnie zachęceni do utrzymania chorych w badaniu przynajmniej do końca 4-tygodniowego okresu ustalenia dawki;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 4 (10,5%) z 38 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 20 chorych z grupy GLI utracono łącznie 2 (10,0%) chorych, w tym po 1 (5,0%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i w związku z decyzją chorego/opiekuna;
- spośród 18 chorych z grupy PLC utracono łącznie 2 (11,1%) chorych, w tym po 1 (5,6%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia i w związku z decyzją chorego/opiekuna;

Skala Jadad: 5/5;

Wynik dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, wśród których znalazło się dwóch chorych, którzy zostali przydzieleni do grup przed zmianą protokołu, który zakładał zmianę górnej granicy wieku, przez co nie spełniali już kryteriów włączenia do badania. W związku z tym skuteczność oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, którzy mieścili się w przedziale wiekowym określonym w ostatecznym, zmienionym protokole i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego, a dwóch pozostałych chorych zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;

Liczba ośrodków: 10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych;

²⁰ W publikacji nie przedstawiono w wystarczająco jasny sposób metody zaślepienia badania. Wobec braku wytycznych regulacyjnych, deklarowana konstrukcja tego badania jest odpowiednia dla celów wykazania krótkoterminowej skuteczności. Zgodnie z danymi, zawartymi w dokumencie *EMA EPAR 2016* badanie najprawdopodobniej stanowiło podwójnie ślepa próbę.

Okres obserwacji: badanie przeprowadzono między listopadem 2002 roku a kwietniem 2007 roku. Tymczasowo wstrzymano zapisy od listopada 2005 do września 2006 (10 miesięcy) do czasu otrzymania przez GLI statusu leku sierocego; okres obserwacji wynosił 8 tygodni;

Analiza statystyczna: dane z wszystkich ośrodków zostały włączone w analizę statystyczną. Wszystkie wartości procentowe zostały oparte na całkowitej liczbie chorych, stosując dwustronny test na poziomie alfa 0,05. Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS® (wersja 9.1.3; SAS Institute, Cary, NC);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- waga $\geq 12,2$ kg;
- wcześniej zdiagnozowane mózgowie porażenie dziecięce, upośledzenie umysłowe lub inny stan neurologiczny związany z uciążliwym ślinieniem się (m.in. problematyczne karmienie doustne, karmienie wymagające użycia rurki);
- negatywny wynik testu ciężarowego;

Kryteria wykluczenia:

- niedostateczny zakres ślinienia, obejmujący mokre usta i brodę, ale brak wilgoci ubrania przez większość dni;
- stosowanie GLI w płynie w ciągu ostatnich 24 godzin od rozpoczęcia badania;
- stosowanie innych cholinolityków lub cholinergików, zabronionych przez protokół w ciągu trzech okresów półtrwania tego leku w osoczu przed rozpoczęciem badania;
- przeciwwskazania w wywiadzie do stosowania terapii antycholinergicznego lub leczenia lekiem badanym.

Parametr	Grupa badana (GLI)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	19	17	
Mężczyźni, n (%)	13 (68,4)	9 (52,9)	
Kobiety, n (%)	6 (31,6)	8 (47,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	10,2 (3,8)	8,7 (4,0)	
Wiek, zakres [lata]	4;16	3;16	
Wiek, n (%)	≥ 3 do ≤ 11 r.ż.	12 (63,2)	12 (70,6)
	≥ 12 do ≤ 18 r.ż.	7 (36,8)	5 (29,4)
Rasa, n (%)	Biała	16 (84,2)	10 (58,8)
	Czarna	2 (10,5)	7 (41,2)
	Inna	1 (5,3)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne	Latynoskie	3 (15,8)	6 (35,3)
	Inne niż latynoskie	16 (84,2)	11 (64,7)
Upośledzenie umysłowe, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	
Niedorozwój mowy, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	
Mózgowe porażenie dziecięce, n (%)	16 (84,2)	14 (82,4)	
Spastyczna postać CP, n (%)	14 (87,5)	13 (92,9)	

Problemy z karmieniem doustnym, n (%)	Obecne	10 (52,6)	8 (47,1)
	Brak problemów	9 (47,4)	9 (52,9)
Korzystanie z rurki do podawania pokarmu, n (%)	Tak	7 (36,8)	8 (47,1)
	Nie	12 (63,2)	9 (52,9)
Miejsce zamieszkania chorego, n (%)	Z rodzicem	17 (89,5)	16 (94,1)
	Z rodzicem zastępczym/opiekunem	2 (10,5)	1 (5,9)
Wcześniejsza terapia GLI, n (%)	Tak	3 (15,8)	3 (17,6)
	Nie	16 (84,2)	14 (82,4)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Podczas pierwszych 4 tygodni dawki były miareczkowane co tydzień do uzyskania optymalnej odpowiedzi, ale nie przekraczały 1,5-3,0 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Optymalna tolerowana dawka została osiągnięta w 4. tygodniu. Oceniano pięć poziomów dawek (0,02 mg/kg trzy razy dziennie, 0,04 mg/kg trzy razy dziennie, 0,06 mg/kg trzy razy dziennie, 0,08 mg/kg trzy razy dziennie i 0,1 mg/kg trzy razy dziennie). Po osiągnięciu optymalnego poziomu dawki, chorzy kontynuowali przyjmowanie tego samego leku i dawki, łącznie przez 8 tygodni.</p> <p>Interwencja kontrolna: Doustny roztwór PLC (o podobnym kolorze i smaku GLI) trzy razy dziennie.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS; • średnia zmiana wyniku w skali mTDS; • ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane) • średnia zmiana wyniku w skali mBMRS. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 			

7.7.3. Mier 2000

<i>[Mier 2000]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, naprzemienne, mające na celu ustalenie dawki optymalnej</p> <p>W badaniu chore dzieci w problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopirionium (GLI) oraz grupy stosującej placebo (PLC)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; po wstępnej ocenie chorego i tygodniowym okresie obserwacji, w którym nie stosowano żadnych leków chorzy zostali losowo przydzieleni do ramienia GLI lub PLC;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie podwójnie. Rodzaj leku nie był znany badaczowi oraz rodzicowi. Zastosowano maskowanie za pomocą podobnej postaci PLC oraz drogi i czasu jego podania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 12 (32,4%) z 37 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 (18,9%) chorych przyjmujących GLI oraz 1 (2,7%) chory przyjmujący PLC z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 4 (10,8%) chorych, w związku z problemami w zakresie przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lub dotrzymywania terminów wizyt kontrolnych; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji, brak opisu sposobu zaślepienia.);</p>

Wynik dla populacji ITT: nie; analizy skuteczności obejmowały tylko chorych, którzy ukończyli badanie

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: częściowe wsparcie *The Kosair Foundation* oraz *The Nemours Foundation*;

Liczba ośrodków: 2 ośrodki pediatryczne w USA;

Okres obserwacji: 8 tygodni, po czym następował 1–tygodniowy okres pozbywania się z ustroju uprzednio stosowanych substancji. Kolejno miał miejsce drugi – również tygodniowy okres obserwacji, po którym następowało odwrotne przydzielenie chorych do ww. ramion, trwające również 8 tygodni;

Analiza statystyczna: w badaniu wykorzystano dwustronny oraz jednostronny test t-Studenta; testowanie istotności statystycznej przeprowadzono tylko dla chorych, którzy ukończyli badanie i w odniesieniu do średnich zmian leczenia w mTDS.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia: b/d;

Kryteria wykluczenia: b/d;

Parametr		Ogółem
Liczba chorych		37
Wiek, średnia (zakres) [lata]		10,8 (4,3; 19,0)
Waga, średnia (zakres) [kg]		b/d (11,5; 61,9)
Choroba wiodąca, n (%)	Porażenie mózgowe	34 (91,9)
	Zespół Smitha-Lemliego-Opitza	1 (2,7)
	Zamknięty uraz głowy	1 (2,7)
	Częściowa trisomia 22 chromosomu	1 (2,7)
	Toksoplazmoza wrodzona	1 (2,7)
	Rdzeniowy zanik mięśni	1 (2,7)
Choroby towarzyszące, n (%)	Ogółem	11 (29,7)
	Zaburzenia napadowe	6 (16,2)
Wcześniejsze leczenie ślinotoku	Ogółem	5 (13,5)
	GLI	3 (8,1)
Tracheostomia, n (%)		2 (5,4)*

INTERWENCJA

Interwencja badana: GLI;

Dzieci o wadze <30kg: tydzień 1: 0,6mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę;

Dzieci o wadze >30kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę, tydzień 4: 3,0 mg/dawkę;

Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI wśród 27 dzieci, które ukończyły badanie, wynosiła 2,49 mg na dawkę (zakres 1,2 - 3,0 mg). Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI na kilogram masy ciała wynosiła 0,11 mg/kg na dawkę (zakres: 0,04 - 0,2 mg/kg).

Interwencja kontrolna: PLC (tabletki ze sproszkowanej laktozy lub celulozy);

Interwencję lub PLC podawano drogą doustną 3 razy dziennie: rano, wczesnym popołudniem i wieczorem. U 4 dzieci dawkowanie zredukowano do 2 podań dziennie na prośbę rodziców.

Leczenie wspomagające: b/d;

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik w skali mTDS;
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS;
- konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak

*jeden chory musiał przerwać badanie z powodu nadmiernie gęstej śliny

7.7.4. Zeller 2012b

[Zeller 2012b]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, długookresowe

W badaniu chorych dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania doustnego roztworu GLI.

Wyniki przedstawiono dla populacji ogółem oraz w podziale na podgrupę chorych stosujących GLI w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania oraz chorych niestosujących wcześniej badanego leku.

Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania);

Opis utraty chorych z badania: Jeden chory wykluczony na etapie badania przesiewowego, pomimo wykluczenia otrzymał lek i został włączony do analizowanej populacji;

Spośród 137 chorych włączonych do badania łącznie utracono 34 (24,8%) chorych, w tym: 14 (10,2%) chorych ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 5 (3,6%) chorych w związku z decyzją chorego/opiekuna, po 3 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub zgonu, po 2 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, niespełnienia kryteriów wyjściowych, nieprzestrzegania zaleceń przez chorego oraz w związku z decyzją badacza oraz 1 (0,7%) chorego z innego powodu;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;

Liczba ośrodków: 28 ośrodków w Stanach Zjednoczonych;

Okres obserwacji: badanie przeprowadzono między kwietniem 2007 roku a majem 2008 roku. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: w pierwotnej analizie skuteczności wykorzystano średnią z każdej dobowej oceny po podaniu leku (tzn. obliczono średnią z trzech ocen po podaniu leku dla każdego dnia). Chorzy zostali zdefiniowani jako osoby, które odpowiedziały na leczenie, jeżeli ich średni wynik w skali mTDS zmniejszył się o co najmniej trzy punkty od wartości wyjściowej do 24. tygodnia. Analiza bezpieczeństwa obejmowała statystykę opisową dla zmiennych ciągłych oraz wartości procentowe dla zmiennych dyskretnych.

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy w wieku 3 – 18 r.ż.;
- chorzy ważący co najmniej 12,3 kg;
- pisemna zgoda, podpisana przez rodzica, prawnie akceptowanego opiekuna lub przez chorego w odpowiednim wieku, jeśli pozwalała na to ich stan świadomości umysłowej;
- negatywny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego oraz w 8. tygodniu obserwacji;
- zgoda na stosowanie antykoncepcji wśród chorych w wieku reprodukcyjnym;

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie GLI w ciągu ostatnich 24 godzin od rozpoczęcia badania lub znane przeciwwskazania do jego stosowania;
- stosowanie przeciwwskazanych w protokole leków w ciągu pięciu okresów półtrwania tych leków w osoczu przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie toksyny botulinowej w ciągu ostatnich 10 miesięcy od rozpoczęcia badania, protez/innych urządzeń, aplikowanych wewnątrz jamy ustnej, w celu redukcji ślinienia się, w ciągu ostatniego tygodnia od rozpoczęcia badania lub – w przypadku akupunktury – w ciągu ostatnich 3 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- choroby w wywiadzie, w przypadku których przeciwwskazane jest leczenie antycholinergiczne;
- źle kontrolowane napady (definiowane w takim wypadku jako napady codzienne), niedrożność jelit lub klinicznie istotne upośledzenie wątroby lub nerek w wywiadzie,
- ciąża lub karmienie piersią;
- uczestniczenie w jakimkolwiek innym leczeniu w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni od przystąpienia do badania;
- podejrzenie chorego lub rodzica/opiekuna o możliwość nieprzestrzegania procedur badawczych lub niespełnienia wymogów badania;

- chorzy z niestabilną chorobą psychiczną.

Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (GLI)	
Liczba chorych	137	
Mężczyźni, n (%)	77 (56,2)	
Kobiety, n (%)	60 (43,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	11,0 (4,4)	
Rasa, n (%)	Biała	98 (71,5)
	Czarna	29 (21,2)
	Inna	10 (7,3)
Pochodzenie etniczne, n (%) [*]	Latynoskie	15 (11,0)
	Inne niż latynoskie	121 (88,3)
	b/d	1 (0,7)
Wcześniejsza terapia GLI, n (%)	Tak	53 (38,7)
	Nie	84 (61,3)
Tracheostomia, n (%)	Tak	16 (11,7)
	Nie	121 (88,3)
Korzystanie z rurki do podawania pokarmu, n (%)	Tak	70 (51,1)
	Nie	67 (48,9)
Mózgowe porażenie dziecięce, n (%)	Tak	96 (70,1)
	Nie	41 (29,9)
Kategoria 1 mózgowego porażenia dziecięcego, n (%) [*]	Spastyczne	78 (56,9)
	Hipotoniczne	8 (5,8)
	Ataktyczne	2 (1,5)
	Atetotyczne	3 (2,2)
	Mieszane	5 (3,6)
	b/d	41 (29,9)
Kategoria 2 mózgowego porażenia dziecięcego, n (%) [*]	Czterokończynowe	79 (57,7)
	Hemiplegiczne	6 (4,4)
	Diplegiczne	7 (5,1)
	Triplegiczne	3 (2,2)
	b/d	42 (30,7)
	Z rodzicem	91 (66,4)

Miejsce zamieszkania chorego, n (%)	Z rodzicem zastępczym/opiekunem	12 (8,8)
	W ośrodku	34 (24,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: u każdego chorego miareczkowano przez 4 tygodnie doustny roztwór GLI o stężeniu 1 mg/5 ml. Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg m.c. trzy razy na dobę, a następnie miareczkowano ją po 0,02 mg/kg m.c. co 5-7 dni przez 4 tygodnie do optymalnej dawki podtrzymującej²¹ lub maksymalnej dawki 0,1 mg/kg m.c., ale nie większej niż 3 mg trzy razy na dobę.</p> <p>Średnia dawka dobową doustnego roztworu glikopirionium wynosiła 0,15 mg/kg, przy czym 70 (51,1%) spośród 137 chorych otrzymywało średnią dawkę dobową w zakresie $\geq 0,1$ mg/kg do $\leq 0,2$ mg/kg, a 10 (7,3%) chorych otrzymywało maksymalną dawkę 0,1 mg trzy razy dziennie. Dawki zostały zmniejszone u około 45% chorych w ciągu 24-tygodniowy okresu badania. Chorzy byli leczeni przez średnio 139,8 dni, przy czym 104 chorych (75,9%) było leczonych przez >150 dni do ≤ 200 dni.</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS; • średnia zmiana wyniku w skali VAS; • ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; • profil bezpieczeństwa (m.in. zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane dotyczące parametrów hematologicznych, chemicznych lub parametrów życiowych i wyników EKG. 		

Do dodania* w publikacji *Zeller 2012b* odsetki chorych zostały policzone w odniesieniu do liczby chorych, dla których dostępne były dane dotyczące pochodzenia etnicznego oraz kategorii upośledzenia umysłowego. W niniejszej analizie odsetek chorych policzony został w odniesieniu do całej populacji badanej

7.7.5. Zanon 2021

Zanon 2021
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: w okresie od marca 2015 r. do grudnia 2019 r., chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się zostali zakwalifikowani przez lekarzy z ośrodka w Trieście do otrzymania terapii;</p> <p>Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 9 (30,0%) z 30 chorych, w tym: 4 (13,3%) z powodu odmowy udziału w leczeniu, 3 (10,0%) ze względu na utrudniony dostęp do rozmowy telefonicznej oraz 2 (6,7%) z powodu zgonu;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA;</p> <p>Sponsor: autorzy deklarują, że nie otrzymali żadnego dofinansowania do niniejszej pracy;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Pediatric Children Hospital, Triest, Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: średni okres obserwacji trwał 14,3 miesiąca;</p>

²¹ Optymalna dawka została zdefiniowana jako taka, przy której chory odniósł maksymalną korzyść z zastosowania leku (największa poprawa w zakresie ślinienia się) przy minimalnych działaniach niepożądanych, przy czym zwiększenie i zmniejszenie dawki zostało ustalone przez badacza w porozumieniu z rodzicem/opiekunem.

Analiza statystyczna: do analizy statystycznej danych zastosowano nieparametryczne testy statystyczne Manna-Whitneya i Wilcoxon. Wartość $p < 0,05$, została uznana za istotną statystycznie;

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chory pediatryczny, któremu została podana interwencja badana w przebiegu ślinienia;

Kryteria wykluczenia:

- trudności z komunikacją (bariera językowa);
- brak zgody chorego lub opiekuna na udział w badaniu.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (GLI)	
Liczba chorych	21	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	12 (2; 19)	
Mężczyźni, n (%)	14 (66,7)	
Kobiety, n (%)	7 (33,3)	
Choroba dominująca, n (%)	Porażenie mózgowe	7 (33,3)
	Encefalopatia	5 (23,8)
	Porażenie opuszkowe	1 (4,8)
	Rdzeniowy zanik mięśni	2 (9,5)
	Opryszczkowe zapalenie mózgu	1 (4,8)
	Dyspraksja uogólniona	1 (4,8)
	Anoreksja	1 (4,8)
	Zespoły genetycznie uwarunkowane	3 (14,3)
Ocena w skali GMFCS, n (%)	GMFCS I	0 (0,0)
	GMFCS II	2 (9,5)
	GMFCS III	2 (9,5)
	GMFCS IV	6 (28,6)
	GMFCS V	11 (52,4)
Inhibitory pompy protonowej w leczeniu, n (%)	Tak	13 (61,9)
	Nie	8 (38,1)
Przezskórna endoskopowa gastrostomia, n (%)	Tak	10 (47,6)
	Nie	11 (52,4)
Fundoplikacja, n (%)	Tak	6 (28,6)
	Nie	15 (71,4)
Tracheostomia, n (%)	Tak	4 (19,0)
	Nie	17 (81,0)

Aktualna terapia skopolaminą, n (%)	Tak	2 (9,5)
	Nie	19 (90,5)
Leczenie przeciwpadaczkowe, n (%)	Tak	13 (61,9)
	Nie	8 (38,1)
Inne leki, n (%)	Tak	15 (71,4)
	Nie	6 (28,6)
Stosowane w przeszłości terapie z powodu ślinienia się, n (%)	Skopolamina	3 (14,3)
	Toksyna botulinowa	5 (23,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: roztwór glikopirionium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzonego z użyciem buforu fosforanowego w celu uzyskania pH ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. Interwencja była podawana drogą doustną.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DIS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS; • średni wynik w domenie DS oraz DF skali DSFS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS oraz DF skali DSFS; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia) <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak</p>		

7.7.6. Reid 2019

Reid 2019
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: w okresie od czerwca 2011 r. do maja 2016 r. miała miejsce rekrutacja chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ślinienia się, którym zostały podane leki antycholinergiczne tj. triheksyfenidyl, glikopirionium lub plastry ze skopolaminą;</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: ***;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 39 (62,9%) z 62 chorych, w tym: 11 (17,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 17 (27,4%) chorych ze względu na działania niepożądane, 4 (6,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i ze względu na działania niepożądane, 7 (11,3%) chorych z innych powodów, w tym 3 (4,8%) chorych w związku z brakiem stabilności zdrowotnej, 2 (3,2%) chorych w związku z poprawą w zakresie ślinienia się, oraz po 1 (1,6%) chorym w związku z relokacją poza granice kraju oraz decyzją o przyjęciu iniekcji z toksyny botulinowej;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Sponsor: Australia's National Health, Medical Research Council oraz Lorenzo and Pamela Galli Foundation;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (The Royal Children's Hospital i Murdoch Children's Research Institute, Victoria, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji trwał 52 tygodnie lub mniej, w przypadku potrzeby wcześniejszego odstawienia leku;</p>

Analiza statystyczna: użyto sparowanych testów t, aby porównać średnie wyjściowe wyniki DIS z wynikami uzyskanymi po 1 tygodniu obserwacji (jedyny punkt czasowy, na który nie miały wpływu brakujące dane z powodu odstawienia leku) i w momencie najlepszej odpowiedzi. Przy użyciu niesparowanego testu t porównano zmiany w punktacji przed i po pomiędzy grupami stratyfikowanymi na podstawie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej.

Za pomocą testu zgodności chi-kwadrat przeanalizowano wiek i płeć pod kątem siły związku z rodzajem działania niepożądanego w każdym punkcie czasowym obserwacji. Zastosowano metodę Kaplana-Meiera, aby przedstawić chorych, pozostających w leczeniu w ciągu 52 tygodni oraz regresję proporcjonalnych zagrożeń Coxa, aby zbadać wpływ każdej zmiennej wyjściowej na wskaźniki zaprzestania przyjmowania leków.

Dane analizowano przy użyciu programu Stata Statistical Software (wersja 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA));

Podejście do testowania hipotezy: n/d;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- b/d;

Kryteria wykluczenia:

- trudności z komunikacją (bariera językowa);

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (GLI)
Liczba chorych		62
Grupa wiekowa, n (%)	2-4 r.ż.	19 (30,6)
	5-9 r.ż.	21 (33,9)
	10-14 r.ż.	15 (24,2)
	15-18 r.ż.	7 (11,3)
Mężczyźni, n (%)		45 (72,6)
Kobiety, n (%)		17 (27,4)
Choroba dominująca, n (%)	Porażenie mózgowe	22 (35,5)
	Niepelnosprawność intelektualna	4 (6,5)
	Opóźnienie rozwojowe	14 (22,6)
	Inne	21 (33,9)
	Brak	1 (1,6)
Epilepsja w wywiadzie, n (%)	Tak	21 (33,9)
	Nie	41 (66,1)
Mobilność, n (%)	Brak utrudnień	18 (29,0)
	Samodzielny chód	17 (27,4)
	Poruszanie się przy pomocy	7 (11,3)
	Używanie wózka	20 (32,3)
Kontrola głowy, n (%)	Całkowita	36 (58,1)
	Umiarkowana	23 (37,1)
	Słaba	3 (4,8)
Mowa, n (%)	W normie	2 (3,2)

	Trudność przy niektórych dźwiękach	6 (9,7)
	Niewyraźna	9 (14,5)
	Ograniczona	14 (22,6)
	Brak	31 (50,0)
Jedzenie, n (%)	W normie	19 (30,6)
	Trudność przy twardej konsystencji pokarmu	23 (37,1)
	Możliwe przy odpowiedniej obróbce	6 (9,7)
	Inną drogą niż oralna	14 (22,6)
Częstotliwość ślinienia, n (%)	Brak	0 (0,0)
	Okazjonalne	0 (0,0)
	Częste	21 (33,9)
	Ciągłe	41 (66,1)
Natężenie ślinienia, n (%)	Brak	0 (0,0)
	Łagodne	0 (0,0)
	Umiarkowane	4 (6,5)
	Poważne	37 (59,7)
	Obfite	21 (33,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: brak szczegółowych informacji na temat dawkowania glikopironium		
Interwencja kontrolna: brak szczegółowych informacji na temat dawkowania benzeheksolu i skopolaminy		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • średni wynik w skali DIS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia) 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak		

7.7.7. Alrefai 2009

Badanie Alrefai 2009 (publikacja Alrefai 2009)
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, jednośrodkowe
Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej brak leczenia;
Opis metody randomizacji: tak; randomizacja została przeprowadzona przy użyciu przypisanych do każdego chorego numerów przez pielęgniarkę, niezależnie od wiedzy badaczy;
Zaślepienie: tak;
Opis metody zaślepienia: tak; zastosowano podwójne zaślepienie oraz maskowanie z zastosowaniem tej samej drogi i sposobu podania odpowiedniej interwencji, gdzie zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej

wykonano iniekcje w dwóch miejscach – 1. iniekcja: 50 jednostek leku lub PLC oraz 2. iniekcja: 70 jednostek leku lub PLC;

Opis utraty chorych z badania: 24 chorych, którzy poddani zostali randomizacji przed 4. mies. badania utracono łącznie 8 (33,3%) chorych, w tym 6 (25,0%) z grupy PLC i 2 (8,3%) z grupy badanej, z powodu braku zgody na wykonanie drugiej iniekcji. Po drugiej iniekcji z badania utracono z okresu obserwacji łącznie 4 (16,7%) chorych, po 2 (8,3%) chorych z grupy badanej i grupy kontrolnej;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: nie; z powodu dużej liczby chorych, którzy nie przyjęli drugiej iniekcji w grupie PLC, analizę statystyczną przeprowadzono tylko dla wyników po zastosowaniu pierwszej iniekcji;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: jednoośrodkowe²²;

Okres obserwacji: 4 miesiące;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; istotną statystycznie redukcję częstości, nasilenia i ogólnego wyniku w skali oceny ślinienia się badano za pomocą testu Wilcoxon. Dane analizowano za pomocą programu SPSS, wersja 13;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy z wynikiem ≥ 7 w skali częstości i nasilenia ślinienia się w ocenie klinicysty z multidyscyplinarnego centrum rehabilitacji;
- podpisanie świadomej zgody przez opiekuna chorego dziecka;

Kryteria wykluczenia:

- doustne leczenie ślinotoku w ciągu ostatnich 3 mies. w wywiadzie;
- zastosowanie BoNT-A w ramach jakiegokolwiek innego wskazania w ciągu ostatnich 6 mies. w wywiadzie;

Dane demograficzne

Parametr		BoNT-A	PLC
Liczba chorych		11	13
Mężczyźni, n (%)		7 (63,6)	8 (61,5)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	3,5 (1,7)	4,5 (2,0)
	Mediana [lata]	3,0	4,0
Częstość ślinienia się	Mediana	4	4
	Ciągłe ślinienie się, n (%)	4 (36,4)	5 (38,5)
	Częste ślinienie się, n (%)	7 (63,6)	8 (61,5)
Nasilenie ślinienia się	Mediana	5	5
	Obfite ślinienie się, n (%)	2 (18,2)	0 (0,0)
	Ciężkie ślinienie się, n (%)	9 (81,8)	13 (100,0)
Ogólny wynik w skali częstości i nasilenia ślinienia się (mediana)		9	9

²²chorzy byli rekrutowani przez lokalne multidyscyplinarne centrum rehabilitacji porażenia mózgowego;

INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: I iniekcja: 100 jednostek BoNT (Dysport); II iniekcja (4 mies. po I iniekcji): 140 jednostek BoNT; BoNT rozcieńczano z solą fizjologiczną do stężenia 200IU/ml; Interwencja kontrolna: PLC (sól fizjologiczna 0,9%); Leczenie wspomagające: b/d;</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali DSFS; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe, które nie umożliwiają zestawienia z wynikami badania <i>Parr 2017</i>.</p>

7.7.8. Basciani 2011

<i>Badanie Basciani 2011 [Basciani 2011]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe, kontrolowane aktywnym komparatorem Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej brak leczenia;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; losowy przydział chorych do grupy badanej lub grupy kontrolnej za pomocą programu komputerowego;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 27 chorych, którzy poddani zostali randomizacji, do 12. mies. badania utracono łącznie 3 (11,1%) chorych, w tym po 1 (3,7%) chorym z powodu zapalenia płuc (grupa z niską dawką BoNT-B), nawracających napadów padaczkowych (grupa ze średnią dawką BoNT-B) i braku zgody rodziców na uczestniczenie dziecka w badaniu w 12 tyg. obserwacji (grupa kontrolna);</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia badania);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: jednoośrodkowe; chorzy z ambulatoryjnego ośrodka rehabilitacyjnego Scientific Institute Hospital – Casa Sollievo della Sofferenza, Foggia, Włochy;</p> <p>Okres obserwacji: 4 – 12 tygodni po podaniu BoNT-B. Badanie rozpoczęło się w kwietniu 2009 r., iniekcje BoNT-B podawane były QW od maja do grudnia 2009 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Dane analizowano za pomocą programu SPSS for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) i SAS release 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>;</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • problem z ślinieniem się lub ślinienie się oporne na leczenie (w przypadku braku skuteczności wszystkich powszechnie stosowanych środków terapeutycznych, w tym leków antycholinergicznym); • podpisanie przez rodziców dzieci świadomej zgody na udział w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie głowy i szyi, wykonany w celu zmniejszenia wydzielania śliny w wywiadzie;

- stosowanie jakichkolwiek leków redukujących ślinienie się oraz stosowanie jakichkolwiek środków farmakologicznych, które mogłyby wpływać na wydzielanie śliny;

Dane demograficzne

Parametr	Brak leczenia	BoNT-A			
		1500 MU	3000 MU	5000 MU	
Liczba chorych	7	6	7	7	
Mężczyźni, n (%)	4 (57,1)	4 (66,7)	4 (57,1)	3 (42,9)	
Wiek, średnia (SD) [lata, mies.]	7,7 (1,5)	8,4 (1,4)	7,7 (1,7)	7,7 (1,10)	
Waga, średnia (SD) [kg]	22,8 (4)	24,5 (4,2)	25,2 (9,6)	23,5 (8,1)	
Liczba śliniaków, średnia (SEM)	25,9 (2,1)	25,8 (2,3)	26,7 (2,1)	27,3 (2,1)	
Waga śliniaków, średnia (SEM) [g]	12,1 (2,1)	13,8 (2,3)	13,9 (2,1)	14,4 (2,1)	
Wynik w skali Thomas-Stonell, średnia (SEM)	Ogółem	8,1 (0,3)	8,2 (0,3)	8,1 (0,3)	8,3 (0,3)
	Nasilenie	4,4 (0,2)	4,3 (0,2)	4,6 (0,2)	4,6 (0,2)
	Częstotliwość	3,7 (0,2)	3,8 (0,2)	3,6 (0,2)	3,7 (0,2)
Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie, n (%)	7 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	
Padaczka, n (%)	6 (22,2)				

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Grupa stosująca niższą dawkę BoNT-B: 1500 MU;

Grupa stosująca średnią dawkę BoNT-B: 3000 MU;

Grupa stosująca wysoką dawkę BoNT-B: 5000 MU;

Dawka BoNT-B w grupach badanych była rozcieńczana 0,9% roztworem chlorku sodu. Do każdego gruczołu ślinowego wstrzyknięto jedną czwartą całkowitej dawki BoNT-B. Zatem do każdej ślinianki przyusznej i podżuchwowej podano odpowiednio 375 MU, 750 MU i 1250 MU dawki BoNT-B. Objętości iniekcji utrzymywano na stałym poziomie tj. 0,25 ml dla każdej ślinianki przyusznej i podżuchwowej;

Interwencja kontrolna: brak leczenia;

Leczenie wspomagające: b/d;

Chorzy ze wszystkich grup otrzymali obustronne iniekcje do ślinianek przyusznych i podżuchwowych pod kontrolą USG w znieczuleniu miejscowym. Miejscowy krem z lidokainą наносzono na skórę przed skrawkiem ucha i na środkową część okolicy podżuchwowej między podbródkiem a kłykiem żuchwy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik w skali DSFS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe, które nie umożliwiają zestawienia z wynikami badania *Parr 2017*.

7.7.9. Lin 2008

Badanie Lin 2008 (publikacja Lin 2008)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo

Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej brak leczenia;

W badaniu uczestniczyli chorzy z populacji azjatyckiej;

Opis metody randomizacji: tak; losowy przydział chorych do grupy badanej i grupy kontrolnej;

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: tak; podwójnie zaślepienie z maskowaniem za pomocą podobnego podania iniekcji w grupie badanej i w grupie kontrolnej;

Opis utraty chorych z badania: brak;

Skala Jadad: 4/5 (brak informacji o utracie chorych z badania);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 22 tygodnie;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$; Dane analizowano za pomocą programu SAS (wersja 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy z mózgowym porażeniem dziecięcym i znacznym problemem ze ślinieniem się;

Kryteria wykluczenia: b/d.

Dane demograficzne

Parametr	PLC	BoNT
Liczba chorych	7	6
Wiek, średnia (SD) [lata]	14,2 (1,8)	
Waga, średnia (SD)	2,86 (1,24)	2,45 (0,90)
Wynik w skali DSFS (SD)	6,86 (1,21)	6,17 (1,33)
Wynik DQ, średnia SD	6,00 (3,03)	8,43 (2,99)

INTERWENCJA

Interwencja badana: 2 IU/kg m.c. BoNT (Allergan);

Interwencja kontrolna: PLC (1,50 ml soli fizjologicznej);

Iniekcje podawano do jednej ślinianki przyusznej i przeciwległej ślinianki podżuchwowej pod kontrolą ultradźwięków;

Leczenie wspomagające: b/d;

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik w skali DSFS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe, które nie umożliwiają zestawienia z wynikami badania Parr 2017.

7.7.10. Reid 2008

Badanie Reid 2008 (publikacja Reid 2008)

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane, z grupami równoległymi

Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej brak leczenia;

Opis metody randomizacji: tak, przeprowadzono randomizację blokową, z elektronicznie wygenerowanymi liczbami umożliwiającymi losowy przydział chorych do grup. Harmonogram randomizacji był nadzorowany centralnie przez osobę monitorującą badanie;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: spośród 50 chorych, którzy poddani zostali randomizacji, do 6. mies. badania utracono łącznie 2 (4,0%) chorych, obu z grupy badanej, przed podaniem badanej interwencji, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu znacznej poprawy ślinotoku po zabiegu stomatologicznym oraz z powodu ryzyka związanego ze środkiem znieczulającym;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia badania);

Wyniki dla populacji ITT: nie, ponieważ nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących dwojga dzieci, których zgody na udział w badaniu wycofano przed podaniem BoNT-A;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Marian & EH Flack Trust i Waverley Branch of the Royal Children's Hospital Auxiliaries;

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (chorzy z kliniki Saliva Control Clinic w szpitalu Royal Children's oraz chorzy z Monash Medical Centre);

Okres obserwacji: 6 miesięcy, w przypadku grupy badanej i grupy kontrolnej²³;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$. Przeprowadzono niezależny test t próbek w celu porównania średnich wyników z grupy badanej i kontrolnej w skali DIS oraz testy dla proporcji, celem porównania wyników między grupami po 1 mies. od podania badanej interwencji.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek od 6 do 18 lat;
- znaczny problem z ślinieniem się;
- rodzice/opiekunowie są w stanie zrozumieć wymagania dotyczące badania i wyrazić świadomą zgodę;

Kryteria wykluczenia:

- terapia BoNT-A gruczołów ślinowych w wywiadzie;
- chirurgiczny zabieg kontroli śliny w wywiadzie;
- jakiegokolwiek leczenie BoNT-A w ciągu ostatnich 6 mies., np. zastosowanie BoNT-A do kończyn górnych lub dolnych;
- przeciwwskazanie do znieczulenia ogólnego;
- brak zgody na przerwanie leczenia doustnymi lekami antycholinergicznymi na czas trwania badania;
- przypadki słabej zgodności leczenia w rodzinie chorego w wywiadzie.

Dane demograficzne

Parametr		Brak leczenia	BoNT-A
Liczba chorych		24	24
Mężczyźni, n (%)		17 (70,8)	10 (41,7)
Wiek, średnia (SD) [lata, mies.]		11,1 (3,2)	11,0 (3,5)
Główna diagnoza, n(%)	Porażenie mózgowe	18 (75,0)	13 (54,2)
	Niepełnosprawność intelektualna (IQ<70)	6 (25,0)	9 (37,5)

²³w przypadku grupy badanej w publikacji znajdują się, również dane do 12. miesiąca leczenia, jednakże grupa ta nie jest przedmiotem niniejszej analizy

	Inne	0 (0,0)	2 (8,3)
Padaczka, n (%)		7 (29,2)	12 (50,0)
Mobilność, n (%)	Samodzielne chodzenie	8 (33,3)	11 (45,8)
	Chodzenie z pomocą	1 (4,2)	1 (4,2)
	Brak samodzielnego chodzenia	15 (62,5)	12 (50,0)
Mowa, n (%)	W normie	1 (4,2)	2 (8,3)
	Utrudnienia natury motorycznej	8 (33,3)	6 (25,0)
	Ograniczona/brak	15 (62,5)	16 (66,7)
Sprawność intelektualna, n (%)	Brak utraty funkcji (IQ>70)	3 (12,5)	5 (20,8)
	Łagodne upośledzenie (IQ 50-69)	5 (20,8)	4 (16,7)
	Umiarkowane upośledzenie (IQ 30-49)	8 (33,3)	9 (37,5)
	Ciężkie upośledzenie (IQ<30)	8 (33,3)	6 (25,0)
Karmienie inne niż doustne, n (%)		5 (20,8)	6 (25,0)
Stosowanie przed badaniem leków wywołujących ślinotok, n (%)		8 (33,3)	8 (33,3)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: BoNT-A (Botox; Allergan) – łącznie 100 jednostek botoksu rozcieńczono w 4 ml soli fizjologicznej. Przy zastosowaniu krótkotrwałego znieczulenia ogólnego i pod kontrolą ultradźwięków wstrzyknięto 1 ml roztworu do środka każdego gruczołu ślinowego (tj. 25 jednostek/gruczoł) lub 4 jednostki/kg m.c., jeśli chory ważył <25 kg;</p> <p>Interwencja kontrolna: brak leczenia;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali DIS; profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe, które nie umożliwiają zestawienia z wynikami badania Parr 2017.</p>			

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 61.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
-------	-------------------	-----------	------------

ab. konf. Crowe 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	<i>Oral Presentations. Dev Med Child Neurol</i> , 2015, 57: 2-14. https://doi.org/10.1111/dmcn.12653
ab. konf. Jones 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Jones S, Curtis M. <i>P-132 An evaluation of the management of sialorrhoea in patients with chronic progressive neurological conditions in the Wessex region. BMJ Supportive & Palliative Care</i> . 2022;12(Suppl 2):A58–A58.
ab. konf. Lovardi 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	<i>Poster Presentations. Developmental Medicine & Child Neurology</i> . 2018;60(S2):28–74.
ab. konf. Parr 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Parr JR, Todhunter E, Pennington L. <i>G95 The Drooling Reduction Intervention (DRI) trial: Is hyoscine or glycopyrronium more effective and acceptable for the treatment of drooling in children with neurodisability? Archives of Disease in Childhood</i> . 2016;101(Suppl 1):A55–6.
ab. konf. Rovira 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Rovira T, Julve M de C, Bigatà TG i in. <i>4CPS-265 Chronic complex palliative paediatric patient at-home care unit: pharmacotherapeutic profile and analysis of sialorrhea treatment. Eur J Hosp Pharm</i> . 1 2022;29(Suppl 1):A198–A198.
ab. konf. Roy 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	<i>Utilisation and safety of Glycopyrronium Bromide (GPB) oral solution for the treatment of sialorrhoea in children <18 years in the UK CPRD</i> [cytowane 3 styczeń 2023]. Dostępne na: https://www.cprd.com/protocol/utilisation-and-safety-glycopyrronium-bromide-gpb-oral-solution-treatment-sialorrhoea
Arbouw 2010	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Arbouw MEL, Movig KLL, Koopmann M, i in. <i>Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. Neurology</i> . 2010;74(15):1203–7.
Bachrach 1998	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K. <i>Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. Clin Pediatr (Phila)</i> .1998;37(8):485–90.
Banfi 2015	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Banfi P, Ticozzi N, Lax A. i in. <i>A review of options for treating sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. Respir Care</i> . 2015;60(3):446–54.
Bird 2011	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Bird AM, Smith TL, Walton AE. <i>Current Treatment Strategies for Clozapine-Induced Sialorrhea. Ann Pharmacother</i> . 2011;45(5):667–75.

Blasco 2002	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa	Blasco PA. <i>Management of drooling: 10 years after the Consortium on Drooling</i> , 1990. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2002;44(11):778–81.
Blasco 1996	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Blasco PA, Stansbury JC. <i>Glycopyrrolate treatment of chronic drooling</i> . <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 1996;150(9):932–5.
Dohar 2019	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla GLI	Dohar JE. <i>Sialorrhea & aspiration control - A minimally invasive strategy uncomplicated by anticholinergic drug tolerance or tachyphylaxis</i> . <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.</i> 2019; 116:97–101.
Garnock-Jones 2012	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa	Garnock-Jones KP. <i>Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions</i> . <i>Paediatr Drugs.</i> 2012;14(4):263–9.
James 2022	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla GLI	James E, Ellis C, Brassington R i in. <i>Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis</i> . <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2022 [cytowane 3 styczeń 2023]. Dostępne na: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006981.pub3/full
Liang 2010	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Liang CS, Ho PS, Shen LJ, i in. <i>Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: A randomized, double-blind, crossover study</i> . <i>Schizophrenia Research</i> 2010;119(1):138–44.
Man 2017	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Man WH, Colen-de Koning JCA. i in. <i>The Effect of Glycopyrrolate on Nocturnal Sialorrhea in Patients Using Clozapine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> . <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2017;37(2):155–61.
Mestre 2020	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Mestre TA, Freitas E, Basndwah A, i in. <i>Glycopyrrolate Improves Disability From Sialorrhea in Parkinson's Disease: A 12-Week Controlled Trial</i> . <i>Movement Disorders.</i> 2020;35(12):2319–23.
Parr 2014	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania Parr 2017	Parr JR, Weldon E, Pennington L, i in. <i>The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrrolate and hyoscine on drooling in children with neurodisability</i> . <i>Trials.</i> 2014;15:60.

Parr 2012	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące praktyki klinicznej	Parr JR, Buswell CA, Banerjee K, i in. <i>Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice.</i> Child Care Health Dev. 2012;38(2):287–91.
Stern 1997	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Stern LM. <i>Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling.</i> J Paediatr Child Health. 1997;33(1):52–4.
Tscheng 2002	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tscheng DZ. <i>Sialorrhea - therapeutic drug options.</i> Ann Pharmacother. 2002;36(11):1785–90.

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla komparatora

Tabela 62.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Berweck 2021	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Berweck S., Bonikowski M., Kim H. i in. <i>Placebo-Controlled Clinical Trial of IncobotulinumtoxinA for Sialorrhea in Children: SIPEX1</i> . Neurology. 2021, 2;97(14):e1425–36
Ab. konf. Berweck 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	S. Berweck, Flatau-Baqué B, Althaus M. <i>Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA in Children/Adolescents with Chronic Sialorrhea in Neurological Disorders and/or Intellectual Disability</i> . Neuropediatrics 2021 52:SUPPL 1.
Ab. konf. Berweck 2021b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Kim H., Banach M. i in. <i>Efficacy of incobotulinumtoxin/a treatment for children/adolescents with sialorrhea associated with neurological disorders</i> . Developmental Medicine and Child Neurology 2021 63:SUPPL 3 (21-22).
Ab. konf. Berweck 2021c	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Bonikowski M., Kim H., i in. <i>Safety of incobotulinumtoxin/a treatment for children/adolescents with sialorrhea associated with neurological disorders</i> . Developmental Medicine and Child Neurology 2021 63:SUPPL 3 (82-83).
Ab. konf. Berweck 2021d	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Kim H., Banach M. i in. <i>Efficacy of Incobotulinumtoxin/A Treatment for Children/Adolescents with Sialorrhea associated with Neurological Disorders</i> . Movement Disorder 2021 36:SUPPL 1 (S126)
Ab. konf. Berweck 2021e	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Kim H., Banach M. i in. <i>Efficacy of incobotulinumtoxinA in the treatment of 6- to 17-year-old children and adolescents with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability</i> . Toxicon 2021 190 Supplement 1 (S7-S8).
Ab. konf. Berweck 2021f	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Bonikowski M., Kim H. i in. <i>Safety of incobotulinumtoxin/A in the treatment of 6- to 17-year-old children and adolescents with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability</i> . Toxicon 2021 190 Supplement 1 (S8).

Ab. konf. Berweck 2021g	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badanie niespełniającego kryteriów włączenia	Berweck S., Althaus M., Hanschmann A i in. <i>Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of children and adolescents with chronic troublesome sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability.</i> Developmental Medicine and Child Neurology 2021 63:SUPPL 1 (50).
Benson 2007	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	Benson J, Daugherty KK. <i>Botulinum toxin A in the treatment of sialorrhea.</i> Ann Pharmacother. 2007;41(1):79–85.
Brodtkorb 1988	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Brodtkorb E, Wyzocka-Bakowska MM, Lillevold PE, i in. <i>Transdermal scopolamine in drooling.</i> Journal of Intellectual Disability Research. 1988;32(3):233–7.
Copeland 2014	Niewłaściwa populacja	Leczenie spastyczności mięśni, nie ślinotoku	Copeland L, Edwards P, Thorley M, i in. <i>Botulinum toxin A for nonambulatory children with cerebral palsy: a double blind randomized controlled trial.</i> J Pediatr. 2014;165(1):140-146.e4.
Dashtipour 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	Dashtipour K, Bhidayasiri R, Chen JJ, i in. <i>RimabotulinumtoxinB in sialorrhea: systematic review of clinical trials.</i> J Clin Mov Disord. 2017;4:9.
Gutierrez 2019	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Gutierrez GM, Siqueira VL, Loyola-Rodriguez JP, i in. <i>Effects of treatments for drooling on caries risk in children and adolescents with cerebral palsy.</i> Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24(2):204–10.
Heine 1996	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Heine RG, Catto-Smith AG, Reddihough DS. <i>Effect of antireflux medication on salivary drooling in children with cerebral palsy.</i> Dev Med Child Neurol. 1996;38(11):1030–6.
Jackson 2009	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J. i in. <i>Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients.</i> Muscle Nerve. 2009;39(2):137–43.
James 2022	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	James E, Ellis C, Brassington R i in. <i>Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022 [cytowane 3 styczeń 2023]. Dostępne na: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006981.pub3/full
Lewis 1994	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Lewis DW, Fontana C, Mehallick LK, i in. <i>Transdermal scopolamine for reduction of drooling in developmentally delayed children.</i> Dev Med Child Neurol. 1994;36(6):484–6.

Lipp 2003	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Lipp A, Trottenberg T, Schink T, i in. <i>A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling</i> . Neurology. 2003;61(9):1279–81.
Makino 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisująca model ekonomiczny	Makino K, Mahant N, Tilden D, i in. <i>Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions</i> . Neurol Ther. 2020;9(1):117–33.
Mato 2010	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy oraz brak wyników w podziale na podgrupy wiekowe	Mato A, Limeres J, Tomás I, i in. <i>Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches</i> . Br J Clin Pharmacol. 2010;69(6):684–8.
Mier 2000	Niewłaściwa metodyka	Badanie włączone i uwzględnione w raporcie na podstawie przeglądu systematycznego dla interwencji	Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, i in. <i>Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study</i> . Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(12):1214–8.
Mokhlesin 2022	Niewłaściwa populacja	Nasilenie ślinotoku niższe niż w ChPLu i publikacji Parr 2017	Mokhlesin M, Mirmohammadkhani M, Tohidast SA. <i>The effect of Kinesio Taping on drooling in children with intellectual disability: A double-blind randomized controlled study</i> . International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2022;153:111017.
Sridharan 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. <i>Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials</i> . Journal of Clinical Neuroscience. 2018;51:12–7.
Vashishta 2012	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	Vashishta R, Nguyen SA, White DR, i in. <i>Botulinum Toxin for the Treatment of Sialorrhea: A Meta-analysis</i> . Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148(2):191–6.
Wu 2011	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania z badaniem Parr 2017	Wu KPH, Ke JY, Chen CY, i in. <i>Botulinum Toxin Type A on Oral Health in Treating Sialorrhea in Children With Cerebral Palsy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study</i> . J Child Neurol. 2011;26(7):838–43.
Yu 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne	Yu Y-C, Chung C-C, Tu Y-K, i in. <i>Efficacy and safety of botulinum toxin for treating sialorrhea: A systematic review and meta-analysis</i> . Eur J Neurol. 2022; 29: 69– 80.
Zeller 2012a	Niewłaściwa metodyka	Badanie włączone i uwzględnione w raporcie na podstawie przeglądu systematycznego dla interwencji	Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, i in. <i>Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions</i> . Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15–23.

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 63.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 64.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 65.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 66.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 67.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 68.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	

2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 69.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 70.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 71.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 72.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 73.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3

2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 3.24, 3.25

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji.....	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	38
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	44
Tabela 4. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Parr 2017, Basciani 2011, Lin 2008, Alrefai 2009 i Reid 2008</i> – charakterystyka chorych.....	54
Tabela 5. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Parr 2017, Basciani 2011, Lin 2008, Alrefai 2009 i Reid 2008</i> – charakterystyka badań	55
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Parr 2017, Zeller 2012a</i> oraz <i>Mier 2000</i> wg zaleceń Cochrane	60
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	64
Tabela 8. Średni wynik w skali DIS.....	69
Tabela 9. Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych	70
Tabela 10. Średni wynik w skali DSFS	71
Tabela 11. Średni wynik kwestionariusza TSQM	72
Tabela 12. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS.....	75
Tabela 13. Średnia zmiana wyniku w skali mTDS	76
Tabela 14. Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy	77
Tabela 15. Średni wynik w skali mTDS.....	78
Tabela 16. Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki.....	79

Tabela 17. Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali mTDS	80
Tabela 18. Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów	80
Tabela 19. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS.....	82
Tabela 20. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie według dawki GLI	83
Tabela 21. Średnia zmiana wyniku w skali VAS	83
Tabela 22. Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy	84
Tabela 23. Średni wynik w skali DIS.....	86
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS	87
Tabela 25. Średni wynik w domenie DS skali DSFS.....	88
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS skali DSFS.....	89
Tabela 27. Średni wynik w domenie DF skali DSFS	90
Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DF skali DSFS.....	90
Tabela 29. Średni wynik w skali DIS.....	93
Tabela 30. Średni wynik w skali DSFS	95
Tabela 31. Częstość występowania zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego.....	97
Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń zależnych od dawki/zaburzeń spodziewanych prowadzących do przerwania leczenia	98
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.....	98
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych.....	100

Tabela 35. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	100
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia	101
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	101
Tabela 38. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie trwania leczenia	102
Tabela 39. Średnia poprawa wyniku w skali mBMRS	103
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	105
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	106
Tabela 42. Częstość występowania zgonów	108
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych	108
Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	109
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężki stopniu nasilenia.....	110
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	110
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	111
Tabela 48. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	113
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	115
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	116

Tabela 51. Częstość występowania zgonów	118
Tabela 52. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w CPRD.....	121
Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych glikopironium	134
Tabela 54. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bromkiem glikopironium.....	137
Tabela 55. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bromku glikopironium w populacji docelowej.....	151
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	153
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	154
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	155
Tabela 59. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	156
Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	158
Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	179
Tabela 62. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	183
Tabela 63. Kryteria Cook.....	186
Tabela 64. Skala AMSTAR 2.....	186
Tabela 65. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	188
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	188
Tabela 67. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	188

Tabela 68. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	189
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	191
Tabela 70. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	192
Tabela 71. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	193
Tabela 72. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	193
Tabela 73. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	193

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	29
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora ..	31
Rysunek 3. Średni wynik w skali DIS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1)	86
Rysunek 4. Średni wynik w domenie DS w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1).....	88
Rysunek 5 Średni wynik w domenie DF w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1).....	89

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2023
BNF 2017	British National Formulary for Children, September 2016-2017, BMJ Group and Pharmaceutical Press
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.12.2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA EPAR 2016	European Medicines Agency - A European public assessment report – Sialanar. 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 4.10.2022 r.)
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 30.08.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani AB., Sokoloff M., Shalhav A I in. Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis. <i>Urology.</i> 2004;64(5):976–81.
Jani 2005	Jani AB., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2005;61(3):687–94.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide. Evidence Summary. https://www.nice.org.uk/advice/es5/resources/severe-sialorrhoea-drooling-in-children-and-young-people-with-chronic-neurological-disorders-oral-glycopyrronium-bromide-pdf-32176358341 (data dostępu:10.11.2022 r.)
Parr 2014	Parr J., Weldon E., Pennington L., i in. The drooling reduction intervention trial (DRI):a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. <i>Trials</i> 2014,15:6
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269
Rashnoo 2015	Rashnoo P., Daniel S. Drooling quantification: Correlation of different techniques. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> 79 (2015) 1201–1205
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 30.08.2023 r.)

Reid 2010	Reid S., Johnson H., Reddihough D. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 2010, 52: e23–e28
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 30.08.2023 r.)
SmPC Cuvposa®	Summary of Product Characteristics Cuvposa®, FDA 2015, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
SmPC Glycopyrronium Bromide®	Summary of Product Characteristics Glycopyrronium Bromide® (1 mg/5 ml)
TSQM 2018	TSQM (Version II) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. https://deliver-ms.com/wp-content/uploads/2019/02/13-TSQM_Final_27Nov2018.pdf (data dostępu: 18.01.2023 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 30.08.2023 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Alrefai 2009	Alrefai A., Aburahma S., Khader Y. Treatment of sialorrhoea in children with Cerebral Palsy: A double-blind placebo controlled trial. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> 111 2009; 79–82
Basciani 2011	Basciani M., Di Rienzo F., Fontana A., i in. Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing three doses. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 2011, 53: 559–564
Eiland 2012	Eiland LS. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. <i>Clin Ther.</i> 2012;34(4):735–42.
Evatt 2012	Evatt M. Oral glycopyrrolate for the treatment of chronic severe drooling caused by neurological disorders in children. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2011;7 543–547
Jongorius 2003	Jongorius P., van Tiel P., van Limbeek J., i in. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. <i>Arch Dis Child</i> 2003;88:911–914
Lin 2008	Lin Y., Shich J., Cheng M., Yang P. Botulinum toxin type A for control of drooling in asian patients with cerebral palsy. <i>Neurology</i> 70 January 22, 2008

Mier 2000	Mier R. J., Bachrach S. J., Lakin R. C. i in., Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154(12):1214-1218
Parr 2017	Parr J., Todhunter E., Pennington L., i in. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child 2018;103:371–376
Reid 2008	Reid S., Johnstone B., Westbury C., i in. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. Developmental Medicine & Child Neurology 2008, 50: 123–128
Reid 2019	Reid S., Westbury C., Guzys A., Reddihough D. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Developmental Medicine & Child Neurology 2020, 62: 346–353
Sridharan 2018	Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Neuroscience 51 (2018) 12–17
Walsche 2012	Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy (Review). The Cochrane Library 2012, 2
You 2021	You P., Strychowsky J., Gandhi K., i in. Anticholinergic treatment for sialorrhea in children: A systematic review. Paediatrics & Child Health, 2022, 82–87
Zanon 2021	Zanon D, Tumminelli C, Galimberti AMC, i in. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. Ital J Pediatr. 6 2021;47(1):222.
Zeller 2012a	Zeller R., Lee H., Cavanaugh P., Davidson J., Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012;8 15–23
Zeller 2012b	Zeller R., Davidson J., Lee H., Cavanaugh P. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012;8 25–32
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2022	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 30.08.2023 r.)
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.12.2022 r.)
EMA EPAR 2016	European Medicines Agency - A European public assessment report – Sialanar. 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 4.10.2022 r.)
FDA 2018	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, 2018
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 30.08.2023 r.)