



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Sialanar (bromek glikopironium)
we wskazaniu:**

leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku
(przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci
i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem
dziecięcym

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.17.2023

Data ukończenia: 28.09.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Proveca Pharma Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Proveca Pharma Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Proveca Pharma Ltd

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	niemiecka grupa robocza naukowych towarzystw medycznych (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWW	Wielokierunkowa analiza wrażliwości
BoNT-A	toksyna botulinowa A
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów-konsekwencji
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIS	Skala Wpływu Ślinienia (ang. Drooling Impact Scale)
DSFS	Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia (ang. Drooling Severity and Frequency Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	system klasyfikacji funkcji motoryki dużej (ang. Gross Motor Function Classification System)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIO	hioscyna
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mTDS	zmodyfikowana skala oceny mTDS (ang. Modified Teacher's Drooling Scale)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NRS	numeryczna skala oceny (ang. Numeric Rating Scale)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	skala oceny jakości badań Newcastle-Ottawa (ang. Newcastle Ottawa Scale)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSG	skala Thomasa-Stonella i Greenberga (ang. Thomas-Stonell and Greenberg scale)
TSQM	kwestionariusz (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3. Komentarz Agencji	37

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2. Wyniki analizy progowej	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	48
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	49
5.4. Komentarz Agencji	49
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	51
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	51
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	55
6.4. Komentarz Agencji	55
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11. Kluczowe informacje i wnioski	61
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13. Źródła.....	64
14. Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.07.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1203.2023.2.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, 250 ml, GTIN: 05060506950136
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, 250 ml, GTIN: 05060506950136:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Proveca Pharma Limited

2 Dublin Landings

North Wall Quay

Dublin 1

Irlandia

Wnioskodawca

Proveca Pharma Ltd

2 Dublin Landings

North Wall Quay

Dublin 1

Irlandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.07.2023 r., znak PLR.4500.1203.2023.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 24.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, 250 ml, GTIN: 05060506950136.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.08.2023 r., znak OT.423.0.17.2023.2.DPM. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.09.2023 r. pismem z dnia 18.09.2023 r.

Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Analiza efektywności 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Analiza ekonomiczna 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Analiza racjonalizacyjna 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Sialanar (bromek glikopironium) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.0.17.2023.2.DPM.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, butelka 250 ml, GTIN: 05060506950136																	
Kod ATC	A03AB02 (produkty lecznicze przeznaczone do stosowania w czynnościowych zaburzeniach układu pokarmowego, syntetyczne leki przeciwocholinergiczne, czwartorzędowe związki amoniowe)																	
Substancja czynna	bromek glikopironium																	
Droga podania	doustnie																	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Glikopironium to lek przeciwmuskarynowy będący czwartorzędowym związkiem amoniowym, którego działanie obwodowe jest podobne do działania atropiny. Leki przeciwmuskarynowe są kompetycyjnymi inhibitorami działania acetylocholiny w miejscach wiązania receptorów muskarynowych narządów efektorowych autonomicznego układu nerwowego unerwionych przez układ przywspółczulny (zazwojowe neurony cholinergiczne). Ponadto leki te hamują działanie acetylocholiny w mięśniach gładkich bez unerwienia cholinergicznego.																	
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.																	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy																	
Dawkowanie	<p>Ze względu na brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produkt leczniczy Sialanar zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania.</p> <p><u>Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat</u></p> <p>W przypadku glikopironium schemat dawkowania ustalany jest na podstawie masy ciała dziecka. Początkowo dawka wynosi około 12,8 µg /kg m.c. (co odpowiada dawce 16 µg /kg m.c. bromku glikopironium) trzy razy na dobę, a następnie jest zwiększana co 7 dni zgodnie z dawkowaniem podanym poniżej w tabeli. Proces ustalania dawki należy kontynuować do czasu zrównoważenia stosunku skuteczności produktu do działań niepożądanych, w razie potrzeby zwiększając lub zmniejszając dawkę, aż do osiągnięcia maksymalnej indywidualnej dawki glikopironium wynoszącej 64 µg /kg masy ciała lub 6 ml (1,9 mg glikopironium, co odpowiada 2,4 mg bromku glikopironium) trzy razy na dobę, w zależności od tego, która z nich jest mniejsza. Proces ustalania dawki należy prowadzić w porozumieniu z opiekunem w celu oceny zarówno skuteczności, jak i działań niepożądanych, do czasu uzyskania dopuszczalnej dawki podtrzymującej.</p> <p>Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę konieczną do kontrolowania objawów.</p> <p>Maksymalna objętość największej dawki wynosi 6 ml. W przypadku wystąpienia znanego działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym podczas zwiększania dawki 3 należy zmniejszyć dawkę do poprzedniej, niższej wielkości, a działania niepożądane monitorować. Jeśli objawy nie ustąpią, należy przerwać leczenie. W przypadku wystąpienia zaparcia, zatrzymania moczu lub zapalenia płuc należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Młodsze dzieci mogą być bardziej podatne na działania niepożądane, co należy uwzględnić podczas każdego dostosowywania dawki leku.</p> <p>Po zakończeniu procesu ustalania dawki u dziecka należy obserwować przebieg ślinotoku w porozumieniu z opiekunem w odstępach nie dłuższych niż 3 miesiące w celu oceny zmian skuteczności i (lub) tolerancji leczenia wraz z upływem czasu, a także odpowiednio dostosowywać dawkę.</p> <p>W tabeli poniżej zamieszczono wartości dawek roztworu produktu leczniczego w ml podawanych w zależności od zakresu wartości masy ciała przy każdorazowym zwiększaniu dawki.</p> <p>Tabela 1. Tabela dawkowania u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Masa ciała [kg]</th> <th colspan="5">ml</th> </tr> <tr> <th>Dawka: poziom 1</th> <th>Dawka: poziom 2</th> <th>Dawka: poziom 3</th> <th>Dawka: poziom 4</th> <th>Dawka: poziom 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>(~12,8 µg/kg mc.)¹</td> <td>(~25,6 µg/kg mc.)¹</td> <td>(~38,4 µg/kg mc.)¹</td> <td>(~51,2 µg/kg mc.)¹</td> <td>(~64 µg/kg mc.)¹</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała [kg]	ml					Dawka: poziom 1	Dawka: poziom 2	Dawka: poziom 3	Dawka: poziom 4	Dawka: poziom 5		(~12,8 µg/kg mc.) ¹	(~25,6 µg/kg mc.) ¹	(~38,4 µg/kg mc.) ¹	(~51,2 µg/kg mc.) ¹	(~64 µg/kg mc.) ¹
Masa ciała [kg]	ml																	
	Dawka: poziom 1	Dawka: poziom 2	Dawka: poziom 3	Dawka: poziom 4	Dawka: poziom 5													
	(~12,8 µg/kg mc.) ¹	(~25,6 µg/kg mc.) ¹	(~38,4 µg/kg mc.) ¹	(~51,2 µg/kg mc.) ¹	(~64 µg/kg mc.) ¹													

	13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
	18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
	23-27	1	2	3	4	5*
	28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
	33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
	38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
	43-47	1,8	3,6	5,4	6*	6
	≥48	2	4	6*	6	6

¹ Dotyczy glikopironium w przeliczeniu na µg/kg m.c.
* Maksymalna indywidualna dawka dla tego zakresu wartości masy ciała.

Źródło: ChPL Sialanar

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 15 września 2016 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 czerwca 2021 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Sialanar

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Sialanar (bromek glikopironium) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, butelka 250 ml, GTIN: 05060506950136:
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Sialanar (bromek glikopironium).

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ślinotok (hipersalacja, ang. sialorrhoea) to nadmierny wyciek śliny z ust spowodowany zaburzeniami połykania śliny. Ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U podstaw choroby mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania.

Ślinotok może być efektem chorób neurologicznych (mózgowe porażenie dziecięce, porażenie opuszkowe), dolegliwości bólowych podczas połykania, które powodują, że pacjent unika ruchów połykowych (zapalenie nagłośni, ropień okołomigdałkowy, ropowice dna jamy ustnej) lub mechanicznych przeszkód takich jak nowotwory gardła lub przełyku.

Choroba najczęściej występuje u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10-25%) i innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. U chorych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi ślinotok jest spowodowany brakiem możliwości przełknięcia śliny z powodu spastyczności języka, osłabienia mięśni twarzy, ust i mięśni gardła oraz utraty koordynacji i funkcji ustno-gardłowych.

Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego waha się 1,5–3 na 1000 żywo urodzonych dzieci i zależy od statusu ekonomicznego kraju. Współczynnik chorobowości ciężkiej postaci ślinotoku wśród dzieci z porażeniem mózgowym wynosi 33%.

Ślinotok nie jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu jednak wiąże się z szeregiem problemów fizycznych, społecznych i psychologicznych. zarówno dla chorego jak i dla najbliższej rodziny.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3 APD wnioskodawcy.

Źródła: www.mp.pl, James 2022, EMA EPAR 2016, Parr 2012, Eiland 2012, Tahmassebi 2003

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G80 (Mózgowe porażenie dziecięce), w oparciu o dane NFZ.

Tabela 4. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: G80*	19 217	18 384	17 452	16 973	16 516	15 797	14 486	14 458	15 491

* pacjenci w wieku 3-17 lat

Analitycy Agencji przeprowadzili prognozę liczebności populacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G80, na przyszłe lata.

Tabela 5. Prognoza liczebności populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Prognoza		
	2023 r.	2024 r.	2025 r.
ICD-10: G80*	13 715	13 151	12 588

Ze względu na zbliżoną wartość prognozy analityków Agencji oraz oszacowań wnioskodawcy oraz liczebności podanej przez ankietowanych przez Agencję ekspertów, odstąpiono od przeprowadzenia oszacowania własnych na podstawie danych NFZ w AWB.

Ponadto uzyskano dane dotyczące liczby powtarzających się pacjentów z dziecięcym porażeniem mózgowym w wieku 3-17 lat, u których występuje ciężki ślinotok. Należy mieć jednak na uwadze, iż pozyskane dane (kilkunastu pacjentów rocznie w latach 2014-2022) odzwierciedlają brak rzeczywistej praktyki leczenia ciężkiego ślinotoku u tych pacjentów. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż z ramach uwzględnionego kodu K11.7 uwzględnione są zbiorczo zaburzenia wydzielania śliny (tj. zmniejszone wydzielanie śliny, zwiększone wydzielanie śliny oraz brak wydzielania śliny).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Ewa Jadwiga Emich-Widera Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
Ciężka postać ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Patologiczny ślinotok występuje najczęściej w mózgowym porażeniu dziecięcym (MPD); co roku rodzi się 2/1000 dzieci, u których rozpoznaje się MPD. Populacja w wieku 3-17 lat to 5,8 mln osób, stąd szacuje się, że MPD występuje u około 12 000 chorych.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„MPD- liczba nowych zachorowań: 2/1000/rok.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Patologiczny ślinotok u ok. 1/3 chorych z MPD tj. ok. 2-4 tys. I rok: 20-30% II rok: co najmniej 50%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„GUS NFZ”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych;
- strony agencji naukowych opracowujących wytyczne kliniczne.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 8.09.2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NHS 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie farmakologiczne ślinotoku u dzieci i dorosłych</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromek glikopironium 400 µg bromku glikopironium/ml (320 µg glikopironium/ml) – dawkowanie zgodnie z zakresem określonym dla wieku; • Hioscyna 1,5 mg – plastry (off label). <p><u>Druuga linia leczenia u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trihexyphenidyl (Benzhexol) – tabletki 2 mg, roztwór do podawania doustnego 5 mg/5 ml (off-label) <p>W przypadku nieskuteczności leczenia w maksymalnej tolerowanej dawce lub nietolerancji leczenia należy skonsultować się ze specjalistą.</p> <p><u>Inne możliwe do rozważenia opcje leczenia u dzieci i dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podjęzykowe podanie atropiny 1% (w kroplach do oczu). Należy unikać u pacjentów z ograniczoną sprawnością lub wesprzeć w podawaniu prawidłowej dawki oraz u pacjentów z poznaczkowym upośledzeniem, demencją i halucynacjami. Stosowanie jako płynu do płukania jamy ustnej może zmaksymalizować miejscowe wchłanianie, skuteczność i zmniejszyć ryzyko przypadkowego podania zbyt wielu kropli podjęzykowo. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>NHS 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Ślinotok u dzieci i młodzieży z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sialanar (320 µg glikopironium/ml) jest preferowanym produktem leczniczym zawierającym GLI do stosowania u dzieci i młodzieży. • Hioscyna 1,5 mg – plastry (off label). • Trihexyphenidyl (Benzhexol) podawany doustnie lub przez PEG razem z posiłkami. <p>W ramach leczenia miejscowego, w przypadku występowania ciężkich objawów niereagujących na leczenie lub w przypadku, gdy działania niepożądane nie są akceptowalne, można rozważyć zastosowanie wstrzyknięcia toksyny botulinowej A lub interwencji chirurgicznej.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>Melo 2021 (Portugalia)</p>	<p>Leczenie ślinotoku u dzieci</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromek glikopironium - ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż skopolamina, powinien on być stosowany w pierwszej kolejności. Roztwór bromku glikopironium wskazany jest w krótkoterminowym lub przerywanym, objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku. Działanie leku utrzymuje się od 6 do 8 godzin (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie skuteczne</i>). • Można rozważyć zastosowanie skopolaminy w postaci plastrów, zwłaszcza w przypadku stosowania krótkoterminowego. Plaster należy naklejać za uchem co 3 dni, zmieniając miejsce na skórze w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia podrażnienia skóry. Dawkowanie wynosi od 1 do ¼ plastra (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie skuteczne</i>). • Triheksyfenidyl jest stosowany off-label w leczeniu ślinotoku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg (niemowlęta) do 1 mg (dzieci) raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co dwa tygodnie do maksymalnie 2 mg trzy razy na dobę (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>). • Dostępne są doniesienia o skuteczności benzatropiny w dawkach 3-3,8 mg na dobę w objawowym leczeniu ślinotoku. Obserwuje się znaczące działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego m.in. sedację, dysfonię i niepokój (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>). • W przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub nietolerancji takiego leczenia można rozważyć zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej. Toksyna botulinowa jest skuteczna przez okres od 1 do 6 miesięcy, przy czym najwyższą skuteczność odnotowuje się po 4-6 tygodniach od iniekcji. Wstrzyknięcie podaje się pod kontrolą USG do ślinianek przyusznych i podżuchwowych. Odnotowuje się występowanie istotnych działań niepożądanych, zwłaszcza w przypadku zagęszczania wydzieliny i trudności w połknięciu (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>). Poziom dowodów nie jest obecnie wystarczający, aby potwierdzić skuteczność iniekcji toksyny botulinowej u dzieci. <p>Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego można rozważyć u dzieci >5 r.ż., ze względu na kształtowanie się do tego czasu funkcji motorycznych jamy ustnej. Zastosowanie zabiegu chirurgicznego wskazane jest w ciężkiej postaci ślinotoku, w przypadku braku odpowiedzi na sześciomiesięczną terapię nieoperacyjną oraz znaczącego negatywnego wpływu ślinotoku na jakość życia dzieci, ich rodzin i opiekunów. Zazwyczaj zaleca się połączenie metod chirurgicznych (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AWMF 2019 (Niemcy)</p>	<p>Ślinotok – aktualizacja niemieckich wytycznych S2k</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród dzieci i młodzieży ze ślinotokiem rekomenduje się zastosowanie bromku glikopironium. Zaletą tego leku jest możliwość precyzyjnego dostosowania dawki. Wadę stanowi natomiast konieczność regularnego stosowania w celu uzyskania efektu terapeutycznego. 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. Jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ślinotoku w populacji pediatrycznej jest lek Sialanar. • Można rozważyć zastosowanie skopolaminy w postaci przezskórnej lub roztworu wodnego, przyjmowanego doustnie lub za pośrednictwem PEG. • Atropina i jej pochodne należą do leków często stosowanych przy ślinotoku, mimo niewielkiej liczby badań wykazujących ich skuteczność. • U dzieci i młodzieży ze ślinotokiem można rozważyć zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej A, której skuteczność utrzymuje się przez 10-14 tygodni. Wadą tej opcji terapeutycznej jest trudność w dostosowaniu dawki w celu osiągnięcia odpowiedniej skuteczności u poszczególnych chorych. <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>
<p>AACPDM 2016 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Ścieżki terapeutyczne - Ślinotok</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwcholinergiczne hamujące wydzielanie śliny – glikopiroolan, skopolamina (znana również jako hioscyna), Najczęściej stosowane są benzhexol i benztropina. Leki te, choć skuteczne, czasami wiążą się z niepożądanymi skutkami ubocznymi takie jak nadmierne zagęszczenie wydzieliny, zatrzymanie moczu, zaparcia, bóle głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia zachowania. • Wstrzyknięcia toksyny botulinowej do okolicy podżuchwowej +/- ślinianki przyuszne. Często rozważane w przypadku po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwcholinergiczne. Mogą wykazywać skuteczność, natomiast należy je regularnie powtarzać, w odstępach 6-miesięcznych, a czas reakcji może z czasem ulegać skracaniu. Skutki uboczne obejmują podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, ból, krwawkę, suchość w ustach, zagęszczenie wydzieliny lub problemy z żuciem i polykaniem, dyfuzja do otaczających mięśni, zwiększając w ten sposób ryzyko aspiracji. <p>Leczenie chirurgiczne zwykle stosuje się u pacjentów z obfitym, uporczywym ślinieniem przednim, występującym pomimo leczenia zachowawczego lub farmakologicznego leczenia oraz u pacjentów ze ślinieniem tylnym, u których występuje przewlekła aspiracja i/lub nawracające infekcje dróg oddechowych. Skutki uboczne są zwykle minimalne, ale obejmują kserostomię (poczucie suchości w jamie ustnej) i zakażenie ran.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Ewa Jadwiga Emich-Widera Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	dr n. med. Mirosława Pusküllüoğlu Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie farmakologii klinicznej
<p>Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>„Aktualnie nie ma w Polsce leków w tym zastosowaniu. W sporadycznych przypadkach co kilka miesięcy podawana jest toksyna botulinowa lub zabiegi chirurgiczne w zakresie ślinianek. Są to metody inwazyjne, optymalnie wymagające nie tylko sedacji, ale także przeprowadzenia pod kontrolą USG.”</p>	<p>n/d</p>
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>„Obie wymienione wyżej metody są trudniejsze do stosowania, wymagają zaangażowania większego zespołu specjalistów, nie mogą być stosowane w domu. Zabieg usunięcia ślinianek jest radykalny, a podawanie toksyny botulinowej musi być powtarzane co kilka miesięcy i dotyczy więcej niż jednej ślinianki.”</p>	<p>n/d</p>

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Ewa Jadwiga Emich-Widera Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	dr n. med. Mirosława Pusküllüoğlu Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie farmakologii klinicznej
Obecność potencjalnych różnic w skuteczności leczenia ślinotoku u pacjentów z porażeniem mózgowym w porównaniu do innych przewlekłych zaburzeń neurologicznych	„Liczba pacjentów z patologicznym ślinotokiem jest wielokrotnie większa wśród dzieci z MPD niż w innych jednostkach neurologicznych. Wiele spośród innych, przewlekłych zaburzeń neurologicznych to w odróżnieniu od MPD choroby postępujące. Stąd wydaje się, że takie porównanie może być obciążone błędem.”	n/d
Zasadność stosowania skali mTDS do oceny nasilenia ślinotoku.	„Skala mTDS jest powszechnie uznawaną i akceptowaną skalą nasilenia ślinotoku.”	n/d
Informacja na temat zasadności wykorzystania badań na produkcie leczniczym Cuvposa (czy porównanie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie Cuvposa może być wykorzystane w ocenie produktu leczniczego Sialanar)	„W obu przypadkach podstawową substancją leczniczą jest glikopironian środek antycholinergiczny rekomendowany przez światowe instytucje opiniotwórcze.”	„Biorąc pod uwagę modyfikację dawkowania Sialanar (w związku z wyższą biodostępnością tej formy bromku glikopironium) wskazuję, iż tak: badania z użyciem Cuvposa mogą być użyte do porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Sialanar względem innych technologii alternatywnych w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci > 3 r.ż. z mózgowym porażeniem dziecięcym. Jednocześnie należy pamiętać, że biodostępność leku, jego klirens oraz t _{1/2} zależą od parametrów osobno zmiennych (wiek, wydolność narządowa danego dziecka [Eiland 2. Glycopyrrolate for chronic Drooling in children Co. Therapeutics 20K, 34-735-742]). Sialanar został zatwierdzony procedurą z art. 10a z dyrektywy 2001/83/EC, która umożliwia zatwierdzenie substancji o ugruntowanym zastosowaniu leczniczym ≥10 lat w UE z „Uznawaną skutecznością i akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa” w danym wskazaniu. W takich przypadkach zatwierdzono lek na podstawie danych z literatury naukowej.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 49), obecnie nie ma finansowanych leków ze środków publicznych w leczeniu ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak leczenia	W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba, a wybór komparatora ogranicza się do braku leczenia.”	Wybór zasadny. Szczegóły pod tabelą.

Wnioskodawca w ramach APD przedstawił możliwości leczenia ślinotoku zgodne z wytycznymi klinicznymi u dzieci, takie jak plastry z hioscyną lub iniekcje toksyny botulinowej. W ramach pisma ws. wymagań minimalnych Analitycy Agencji zwrócili uwagę na potencjalną możliwość porównania wnioskowanej technologii z iniekcjami toksyny botulinowej. Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień przedstawił dodatkowe uzasadnienie pominięcia toksyny botulinowej jako potencjalnego komparatora dla wnioskowanej technologii. Wskazał, że „Według wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011, AWMF

2019) zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej można rozważyć dopiero w przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub nietolerancji takiego leczenia.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt Xeomin refundowany jest w następujących programach lekowych nieobejmujących wnioskowanego wskazania: B.28 LECZENIE DYSTONII OGNISKOWYCH I POŁOWICZEGO KURCZU TWARZY (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3) oraz B.57 LECZENIE SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ I/LUB DOLNEJ PO UDARZE MÓZGU Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (ICD-10 I61, I63, I69). Iniekcje toksyny botulinowej nie stanowią zatem komparatora w analizowanej populacji chorych." Analitycy Agencji przyjmują takie założenie za zasadne i akceptują wybór porównania wnioskowanej technologii z placebo/brakiem leczenia.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym.	Niezgodna z założeniami.	Brak uwag.
Interwencja	Bromek glikopironium stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia; • dowolny komparator (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączanego będą badania RCT z dowolnym komparatorem w celu porównania pośredniego); • brak komparatora (w przypadku badań jednoramiennych) 	Niezgodne z założeniami.	Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z placebo. Patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<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.	Brak uwag.
Typ badań	<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); • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie; • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie; • publikacje pełnotekstowe 	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne; • opisy przypadków; • opracowania poglądowe 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku polskim i angielskim 	Publikacje w innych językach niż polski i angielski.	Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa oraz oddzielne wyszukiwanie dla komparatora, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5. AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library.

W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA, ADRReports, FDA, URPLWMPB oraz WHO UMC.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 18 października 2022 r. W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca zaktualizował wyszukiwanie i nie odnalazł dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz, doboru wykorzystanych haseł, sposobu łączenia haseł oraz czułości.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu lub z udziałem trzeciego analityka. Współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 podczas selekcji tytułów i streszczeń oraz 1 podczas wyboru pełnych tekstów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 18.08.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące wnioskowaną technologię z HIO (hioscyna) oraz 2 badania porównujące GLI (bromek glikopironium) z PLC. Wnioskodawca uwzględnił także badanie eksperymentalne, jednoramienne przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo GLI. Do przeglądu włączono również 2 badania obserwacyjne.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo GLI z komparatorem HIO: badanie Parr 2017;
- 2 badania pierwotne z randomizacją porównujące bezpieczeństwo i skuteczność GLI z placebo: badania Zeller 2012a, oraz Mier 2000;
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania GLI: badanie Zeller 2012b;
- 2 badania obserwacyjne z grupą badaną GLI, badania: Zanon 2021 (badanie jednoramienne) oraz Reid 2019 (w ramach AKL wykorzystano ramię GLI);

Do analizy wnioskodawcy włączono także 2 spełniające kryteria populacji i interwencji przeglądy systematyczne:

- You 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym opisywano i porównywano schematy leczenia antycholinergicznego wśród chorych dzieci z rozpoznaniem ślinotoku;
- Sridharan 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu dzieci i dorosłych.

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również wyniki badań porównujących BoNT-A (toksyna botulinowa A) z placebo (badania Alrefai 2009, Basciani 2011, Lin 2008, Reid 2008). Analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania wyników tych badań w ramach niniejszej AWA. Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdz. 7.7 AKL wnioskodawcy.

Ponadto w ramach rozdz. 7.1 AKL wnioskodawcy zaznaczono, że prowadzone jest badanie SALIVA bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię (produkt leczniczy Sialanar) z placebo. Wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane, a planowana data zakończenia badania to 10 czerwca 2023 roku. Informacje na temat badania Analitycy Agencji zaczerpnęli ze strony www.clinicaltrial.gov¹.

W ramach oceny bezpieczeństwa GLI wnioskodawca przedstawił [redacted] Szczegóły znajdują się w rozdz. 3.22 AKL wnioskodawcy.

¹ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04873115?term=NCT04873115&draw=2&rank=1> (data dostępu: 20.09.2023 r.)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Parr 2017 ISRCTN75287237 (Parr 2017, Parr 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> : The Castang Foundation; WellChild; The British Academy of Childhood Disability (Polani Fund), The Children's Foundation;</p>	<p>Wieloośrodkowe (15 ośrodków) badanie, pojedynczo zaślepione, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1;</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: 12 tygodni; • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • hioscyna (HIO: w postaci plastra umieszczanego pod uchem) w schemacie: <ul style="list-style-type: none"> – tydzień 1: ¼ plastra; – tydzień 2: ½; – tydzień 3: ¾ plastra; – tydzień 4: cały plaster. • (bromek glikopironium (GLI: podawany doustnie/przez rurkę do karmienia; 3 razy na dobę w maksymalnej dawce 2mg) w schemacie: <ul style="list-style-type: none"> – tydzień1: 40 µg/kg; – tydzień 2: 60 µg/kg; – tydzień 3: 80 µg/kg; – tydzień 4: 100 µg/kg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z zaburzeniami neurologicznymi (w tym z dziecięcym porażeniem mózgowym); • 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 któregokolwiek z leków; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wycofanie zgody na udział w badaniu; • 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. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HIO: 49 • GLI: 41 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali DIS; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali DSFS; • wynik kwestionariusza TSQM; • bezpieczeństwo terapii.





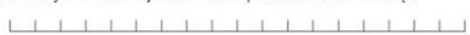

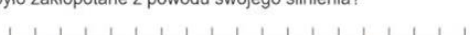
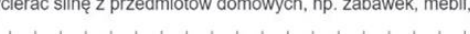
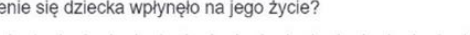
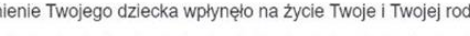
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Zeller 2012a NCT00425087 (Zeller 2012) NCT00425087</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;</p>	<p>Wieloośrodkowe (10 ośrodków) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z randomizacją w stosunku 1:1;</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: 8 tygodni; • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • GLI (3 x dziennie) w schematach do osiągnięcia dawki tolerowanej: <ul style="list-style-type: none"> – 0,02 mg/kg; – 0,04 mg/kg; – 0,06 mg/kg; – 0,08 mg/kg; – 0,1 mg/kg; • PLC (3 x dziennie) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • waga $\geq 12,2$ kg; • wcześniej zdiagnozowane mózgowie porażenie dziecięce, upośledzenie umysłowe lub inny stan neurologiczny związany z uciążliwym ślinieniem się; • negatywny wyn k testu ciążyowego; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 antycholinergicznnej lub leczenia lekiem badanym <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GLI: 19 • PLC: 17 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wyniku w skali mTDS; • ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; • bezpieczeństwo terapii.
<p>Mier 2000 (Mier 2000)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> : The Kosair Foundation oraz The Nemours Foundation;</p>	<p>Wieloośrodkowe (2 ośrodki) badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo;</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: 8 tygodni oraz ponowne 8 tygodni po 2 tyg przerwie • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • GLI (3 x dziennie) w schematach do osiągnięcia dawki tolerowanej: <ul style="list-style-type: none"> – dzieci o wadze <30kg w kolejnych 4 tygodniach (zmiana dawki co tydzień): 0,6 mg/dawkę, 1,2 mg/dawkę, 1,8 mg/dawkę i 2,4 mg/dawkę – dzieci o wadze >30 kg w kolejnych 4 tygodniach (zmiana dawki co tydzień): 1,2 mg/dawkę, 1,8 mg/dawkę, 2,4 mg/dawkę, 3,0 mg/dawkę • PLC (3 x dziennie) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych; <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GLI/PLC: 37 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali mTDS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS; • konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów; • bezpieczeństwo terapii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Zeller 2012b (Zeller 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;</p>	<p>Wieloośrodkowe (28 ośrodków), jednoramienne badanie, otwarte;</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: n/d; • okres obserwacji: 24 tygodnie; • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • GLI (3 x dziennie) w postaci doustnego roztworu w stężeniu 1mg/5ml: <ul style="list-style-type: none"> – dawka początkowa 0,02mg/kg do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej (nie większej niż 3mg/dobę). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z porażeniem mózgowym i innymi zaburzeniami neurologicznymi; • wiek 3- 18 r.ż. • waga \geq 12,3 kg; • pisemna zgoda, podpisana przez rodzica, prawnie akceptowanego opiekuna lub przez chorego w odpowiednim wieku, jeśli pozwalał na to ich stan świadomości umysłowej; • zgoda na stosowanie antykoncepcji wśród chorych w wieku reprodukcyjnym; • negatywny wynik testu ciążyowego podczas badania przesiewowego i w 8 tyg. obserwacji; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie GLI w płynie w ciągu ostatnich 24 godzin od rozpoczęcia badania; • 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, apl kowanych 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; • przeciwwskazania w wywiadzie do stosowania terapii antycholinergicznej; • ciąża lub karmienie piersią; • uczestniczenie w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 30 dni od przystąpienia do badania; • źle kontrolowane napady, niedrożność jelit, istotne klinicznie upośledzenie wątroby lub nerek w wywiadzie; <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GLI: 137 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali mTDS (zmiana o \geq3 punkty) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wyniku w skali VAS; • ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; • bezpieczeństwo terapii.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skale nasilenia ślinotoku wykorzystane w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Skala	Definicja																				
mTDS	<p>Tabela 13. Zmodyfikowana skala oceny mTDS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 327 475 360">Wynik</th> <th data-bbox="475 327 1445 360">Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 360 475 405">1</td> <td data-bbox="475 360 1445 405">Suchy: nigdy się nie ślini</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 405 475 450">2</td> <td data-bbox="475 405 1445 450">Łagodne: tyko wargi są mokre; od czasu do czasu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 450 475 495">3</td> <td data-bbox="475 450 1445 495">Łagodne: tyko wargi są mokre; często</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 495 475 539">4</td> <td data-bbox="475 495 1445 539">Umiarkowane: mokro na wargach i brodzie; od czasu do czasu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 539 475 584">5</td> <td data-bbox="475 539 1445 584">Umiarkowany: mokro na wargach i brodzie; często</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 584 475 629">6</td> <td data-bbox="475 584 1445 629">Poważny: ślini się do stopnia, w którym ubranie staje się wilgotne; sporadycznie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 475 674">7</td> <td data-bbox="475 629 1445 674">Poważny: ślini się do tego stopnia, że odzież staje się wilgotna; często</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 674 475 719">8</td> <td data-bbox="475 674 1445 719">Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; sporadycznie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 719 475 763">9</td> <td data-bbox="475 719 1445 763">Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; często</td> </tr> </tbody> </table> <p>Opracowanie wnioskodawcy na podstawie NICE 2017</p>	Wynik	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia	1	Suchy: nigdy się nie ślini	2	Łagodne: tyko wargi są mokre; od czasu do czasu	3	Łagodne: tyko wargi są mokre; często	4	Umiarkowane: mokro na wargach i brodzie; od czasu do czasu	5	Umiarkowany: mokro na wargach i brodzie; często	6	Poważny: ślini się do stopnia, w którym ubranie staje się wilgotne; sporadycznie	7	Poważny: ślini się do tego stopnia, że odzież staje się wilgotna; często	8	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; sporadycznie	9	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; często
	Wynik	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia																			
	1	Suchy: nigdy się nie ślini																			
	2	Łagodne: tyko wargi są mokre; od czasu do czasu																			
	3	Łagodne: tyko wargi są mokre; często																			
	4	Umiarkowane: mokro na wargach i brodzie; od czasu do czasu																			
	5	Umiarkowany: mokro na wargach i brodzie; często																			
	6	Poważny: ślini się do stopnia, w którym ubranie staje się wilgotne; sporadycznie																			
	7	Poważny: ślini się do tego stopnia, że odzież staje się wilgotna; często																			
	8	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; sporadycznie																			
9	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; często																				
DSFS	<p>Tabela 14. Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia - DSFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="368 831 1445 864">DSFS</th> </tr> <tr> <th data-bbox="368 864 908 909">Nasilenie</th> <th data-bbox="908 864 1445 909">Częstotliwość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 909 908 1133"> 1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy 2 – Łagodne ślinienie się, tylko wargi mokre 3 – Umiarkowane - ślina dociera do warg i brody 4 – Poważne - ślina spływa po brodzie i na ubranie 5 – Obfite - ślina spływa z ciała na przedmioty (meble, książki) </td> <td data-bbox="908 909 1445 1133"> 1 – Brak ślinienia się 2 – Sporadycznie ślini się 3 – Często się ślini 4 – Stałe ślinienie się </td> </tr> </tbody> </table> <p>Opracowanie wnioskodawcy na podstawie publikacji Zanon 2021</p>	DSFS		Nasilenie	Częstotliwość	1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy 2 – Łagodne ślinienie się, tylko wargi mokre 3 – Umiarkowane - ślina dociera do warg i brody 4 – Poważne - ślina spływa po brodzie i na ubranie 5 – Obfite - ślina spływa z ciała na przedmioty (meble, książki)	1 – Brak ślinienia się 2 – Sporadycznie ślini się 3 – Często się ślini 4 – Stałe ślinienie się														
	DSFS																				
Nasilenie	Częstotliwość																				
1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy 2 – Łagodne ślinienie się, tylko wargi mokre 3 – Umiarkowane - ślina dociera do warg i brody 4 – Poważne - ślina spływa po brodzie i na ubranie 5 – Obfite - ślina spływa z ciała na przedmioty (meble, książki)	1 – Brak ślinienia się 2 – Sporadycznie ślini się 3 – Często się ślini 4 – Stałe ślinienie się																				
TSQM	<p>W ramach kwestionariusza TSQM oceniane były skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda i ogólne zadowolenie pacjentów w skali 0-100 punktów. Wyższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>																				

DIS	W CIĄGU OSTATNIEGO TYGODNIA
	1. Jak często Twoje dziecko śliniło się?
	Wcale  Ciagle
	2. Jaka była intensywność ślinienia?
	Sucho  Obfite ślinienie
	3. Ile razy dziennie trzeba było zmieniać śliniaki lub ubranka z powodu ślinienia się?
	Raz lub wcale  10 lub więcej
	4. Jak bardzo nieprzyjemny był zapach śliny u Twojego dziecka?
	Nie był nieprzyjemny  Bardzo nieprzyjemny
	5. Jak duże podrażnienia skóry miało Twoje dziecko z powodu ślinienia się?
Wcale  Bardzo duże	
6. Jak często usta dziecka wymagały wycierania?	
Wcale  Przez cały czas	
7. Jak bardzo dziecko było zakłopotane z powodu swojego ślinienia?	
Wcale  Było bardzo zakłopotane	
8. Jak często trzeba wycierać ślinę z przedmiotów domowych, np. zabawek, mebli, komputerów?	
Wcale  Ciagle	
9. W jakim stopniu ślinienie się dziecka wpłynęło na jego życie?	
Wcale  W znacznym stopniu	
10. W jakim stopniu ślinienie Twojego dziecka wpłynęło na życie Twoje i Twojej rodziny?	
Wcale  W znacznym stopniu	
W ramach skali DIS opiekunowie pacjentów oceniali każde pytanie w skali od 1-10 pkt. stosując numeryczną skalę oceny (NRS) lub wizualną skalę analogową (VAS).	
Opracowanie wnioskodawcy na podstawie publikacji Zanon 2021	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 3.9 AKL wnioskodawcy). Ocenę badań jednoramiennych przeprowadzono w skali NICE, badań eksperymentalnych z grupą kontrolną w skali Jadad, a badań obserwacyjnych z grupą kontrolną za pomocą skali NOS. Przeglądy systematyczne wnioskodawca ocenił według skali AMSTAR 2. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
Parr 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zeller 2012a	niskie	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Mier 2000	niskie	niejasne	niskie	niskie	wysokie	wysokie	wysokie

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko popełnienia błędu jako wysokie w badaniu Mier 2000 w ramach domen dotyczących kompletności danych oraz selektywnego raportowania oraz jako niejasne w domenie ukrycia kodu randomizacji. W badaniu Zeller 2012a wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu jako niejasne w domenach dotyczących ukrycia kodu randomizacji oraz zaślepienia badanych i uczestników, jak i oceny

efektów leczenia. Pozostałe oceny domen zostały określone przez wnioskodawcę ryzykiem niskiego błędu. Zdaniem Analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

Badanie Zeller 2012b zostało ocenione na 7/8 punktów w skali NICE ze względu na brak informacji odnośnie kolejności włączania chorych do badania. Z kolei badanie Zanon 2021 wnioskodawca ocenił na 5/8 punktów w skali NICE ze względu na to, że badanie było przeprowadzone tylko w jednym ośrodku oraz ze względu na brak informacji o kolejności włączania chorych do badania i brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych.

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Przegląd You 2021 włączony do AKL wnioskodawcy został oceniony jako niskiej jakości, natomiast przegląd Sridharan 2018 został oceniony jako bardzo niskiej jakości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „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 krótki 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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu *Parr 2017* włączonym do AKL wnioskodawcy jako komparator dla GLI uwzględniony był HIO w postaci plastra przyklejanego pod uchem, który nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej. W związku z tym badanie nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.
- W badaniu *Zeller 2012a* nie było ograniczeń w kryteriach włączenia dotyczących wieku i do badania włączani byli również pacjenci w wieku ≥ 18 r. ż.;
- Główne ograniczenie AKL wnioskodawcy stanowił brak badań dla wnioskowanej technologii. Badania włączone przez wnioskodawcę oparte były na produkcie leczniczym Cuvposa (bromek glikopironium-roztwór do podania doustnego), który różni się od leku Sialanar pod względem biodostępności. W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca zaznacza, że „Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EMA EPAR 2016 Wnioskodawca przeprowadził porównawcze badanie biodostępności/biorównoważności (PRO/GLY/001) produktu leczniczego Sialanar i Cuvposa, na podstawie którego określono optymalną dawkę leku. Schemat dawkowania przedstawiony ChPL Sialanar odzwierciedla stężenia w osoczu osiągnięte w badaniach dla leku Cuvposa, wprowadzanego do obrotu w USA. W EMA EPAR 2016 uznano takie podejście za właściwe oraz potwierdzono możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego Sialanar na podstawie badań, w których zastosowano referencyjny produkt Cuvposa.

Zgodnie z ChPL Sialanar schemat dawkowania bromku glikopironium ustalany jest na podstawie masy ciała dziecka, a następnie indywidualnie dostosowywany. Proces ustalania dawki należy prowadzić w porozumieniu z opiekunem w celu oceny zarówno skuteczności, jak i działań niepożądanych, do czasu uzyskania dopuszczalnej dawki podtrzymującej. Należy podkreślić, iż w przypadku bromku glikopironium możliwe jest występowanie zaburzeń zależnych od dawki wynikających z samego charakteru antycholinergicznego badanego leku, takich jak zaparcia, nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej oraz zaczerwienienie/suchość skóry, których zminimalizowanie możliwe jest dzięki odpowiedniemu dostosowaniu dawki.

W ChPL Sialanar przedstawiono 5-poziomowy schemat dawkowania zależny dodatkowo od masy ciała dziecka. Jak podkreślono w EMA EPAR 2016 produkt leczniczy Sialanar umożliwia dużo dokładniej dostosowanie dawki co ma kluczowe znaczenie w minimalizowaniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami leku”.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „w badaniach przedstawionych w analizie zastosowano inny produkt leczniczy zawierający bromek glikopironium Cuvposa, który jest średnio o około 25% bardziej 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)”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach oceny skuteczności GLI w AKL wnioskodawca powołuje się na informację z badania Mier 2000: „Średni wynik w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia GLI względem wyniku, jaki został osiągnięty w grupie PLC był statystycznie istotny ($p < 0,001$)”. Analitycy Agencji nie odnaleźli wyżej wymienionej informacji w publikacji Mier 2000.
- Wnioskodawca w ramach opisu wyniku w skali mTDS w badaniu Mier 2000 powołuje się na okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie. Analitycy Agencji nie odnaleźli tej informacji w publikacji Mier 2000.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań randomizowanych porównujących GLI z HIO (badanie Parr 2017) oraz z placebo (badania Zeller 2012a oraz Mier 2000). Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania eksperymentalnego Zeller 2012b oraz dwóch badań rzeczywistej praktyki klinicznej (Zanon 2021 i Reid 2019) W ramach porównania GLI z PLC wnioskodawca zestawiał wyniki badania Parr 2017 z wynikami badań porównujących BoNT-A z PLC (badania Alrefai 2009, Basciani 2011, Lin 2008 oraz Reid 2008). Wyniki tego zestawienia znajdują się w rozdz. 3.16 AKL wnioskodawcy.

Badanie Parr 2017

Badanie Parr 2017 stanowiło porównanie GLI vs. HIO. Ze względu na to, że HIO nie jest technologią stosowaną w polskiej praktyce klinicznej w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki z badania dla populacji GLI.

Skala DIS

Po 4 tygodniach stosowania GLI zaobserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych (zgodnie z p-wartością określoną przez autorów publikacji Parr) w średnim wyniku skali DIS (Drooling Impact Scale). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Wartości w skali DIS w 4, jak i 12 tyg. obserwacji wskazują na istotną statystycznie różnicę w poprawie względem wartości początkowych.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności GLI w postaci średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych [Parr 2017]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia [SD]				MD [SD]
		Wartość początkowa	N	Wartość końcowa	N	
DIS [pkt]	4 tyg.	52,1 (12,7)	39	25,3 (14,1)	29	26,80 (n/o)
	12 tyg.	52,1 (12,7)	39	23,8 (17,5)	33	28,30 (n/o)

Skala DSFS

W badaniu Parr 2017 stwierdzono redukcję średniego wyniku w skali DSFS (Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia ang. *Drooling Severity and Frequency Scale*) w 4 oraz w 12 tyg. okresie obserwacji.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności GLI w postaci średniego wyniku w skali DSFS względem wartości początkowych [Parr 2017]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia [SD]				MD [SD]
		Wartość początkowa	N	Wartość końcowa	N	
DSFS [pkt]	4 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	33	2,90 (n/o)
	12 tyg.	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	31	2,90 (n/o)

Kwestionariusz TSQM

Wyższy wynik w skali kwestionariusza TSQM świadczy o większej skuteczności leczenia. Czas obserwacji wynosił 4 tygodnie.

W ramach oceny skuteczności i ogólnego zadowolenia wynik wynosił około 86 pkt, w ocenie wygody 85 punktów, natomiast w ramach oceny zdarzeń niepożądanych zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 punktów.

Wyniki dla 4 i 12 tyg. okresu obserwacji były spójne.

Tabela 18. Wyniki kwestionariusza TSQM w postaci średnich wyników w okresie obserwacji 4 tyg. [Parr 2017]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia [SD]	N
Skuteczność	4 tyg.	86,8 (9,8)	31
Zdarzenia niepożądane		98,1 (5,1)	
Wygoda		85,8 (12,0)	
Ogólne zadowolenie		86,3 (13,5)	

Badanie Zeller 2012a

Skala mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty w skali)

W najdłuższym okresie obserwacji (8 tyg.) zaobserwowano co najmniej 3-punktową poprawę wyniki mTDS u 73,7% badanych w grupie GLI w porównaniu do 17,6% pacjentów w grupie placebo. Poprawa była istotna statystycznie.

W każdym analizowanym okresie obserwacji GLI wykazywało istotną statystycznie poprawę względem placebo.

Tabela 19. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS [Zeller 2012a]

Okres obserwacji	Populacja mITT				
	n (%)		GLI vs PLC		
	GLI (N=19)	PLC (N=17)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT
2 tyg.	10 (52,6%)	0 (0,0%)	12,81 [3,03; 54,11]	0,53 [0,29; 0,76]	2 [2; 4]
4 tyg.	11 (57,9%)	3 (17,6%)	6,42 [1,37; 30,05]	0,40 [0,12; 0,69]	3 [2; 9]
6 tyg.	13 (68,4%)	2 (11,8%)	16,25 [2,78; 94,85]	0,57 [0,31; 0,83]	2 [2; 4]
8 tyg.	14 (73,7%)	3 (17,6%)	13,07 [2,61; 65,48]	0,56 [0,29; 0,83]	2 [2; 4]

Skala mTDS (średnia zmiana wyniku w skali)

Wykazano istotną statystycznie różnicę w średniej poprawie wyniku w skali mTDS u pacjentów leczonych GLI (średnia poprawa 3,94 pkt) w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC (średnia poprawa 0,71 pkt).

Tabela 20. Średnia zmiana w skali mTDS w okresie obserwacji 8 tyg. [Zeller 2012a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja mITT				MD (95% CI)
		GLI		PLC		
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku w skali mTDS	8 tyg.	3,94 (1,95)	19	0,71 (2,14)	17	3,23 (1,89; 4,57)

Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców i badaczy

Opiekunowie pacjentów oraz badacze oceniali zasadność leczenia zgodnie ze skalą 5-punktową (1 oznaczało „całkowicie się zgadzam”, a 5 „zdecydowanie się nie zgadzam”).

W badaniu zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów leczonych GLI w porównaniu z PLC. Zarówno opiekunowie (100%), jak i badacze (84,5%) wskazywali zasadność leczenia GLI. W grupie pacjentów leczonych PLC 56,3% opiekunów oraz 41,2% badaczy wskazywało na zasadność leczenia.

Tabela 21. Ocena leczenia w opinii opiekuna i badaczy w okresie obserwacji 8 tyg. [Zeller 2012a]

Okres obserwacji	Populacja mITT	
	n (%)	
	GLI (N=b/d)	PLC (N=b/d)
Ocena opiekuna		
8 tyg.	b/d (100%)	b/d (56,3%)
Ocena badacza		
8 tyg.	b/d (84,2%)	b/d (41,2%)

Badanie Mier 2000

Wynik w skali mTDS

Dla 27 pacjentów stosujących GLI, którzy ukończyli badanie wyniki w skali mTDS wskazują na średnią poprawę w wyniku skali mTDS względem wartości początkowych o 5,67 pkt. Z kolei pacjenci otrzymujący PLC osiągnęli poprawę w średniej wartości skali mTDS o 1,11 pkt względem wartości początkowej (z publikacji Mier 2000 nie można odczytać jednoznacznie jaki był okres obserwacji). Wnioskodawca przedstawił okres obserwacji jako 4 tygodnie.

Tabela 22. Średnia zmiana w skali mTDS w okresie obserwacji 4 tyg. [Mier 2000]

Punkt końcowy	Średnia (SD)	
	GLI (N=27)	PLC (N=27)
Wartość początkowa	7,52 (b/d)	7,44 (b/d)
Wartość końcowa	1,85 (b/d)	6,33 (b/d)
MD (SD)	5,67 (n/o)	1,11 (n/o)

Poprawa w leczeniu ślinienia się była widoczna proporcjonalnie do zwiększania dawki w kolejnych tygodniach leczenia. Pacjenci rozpoczynający leczenie po 1 tyg. wykazywali średnią zmianę 6 pkt., natomiast po 8 tygodniach leczenia zmiana ta wynosiła już 2,3 pkt.

Tabela 23. Średnia zmiana w skali mTDS dla różnych dawek GLI. [Mier 2000]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI (N=b/d)
		Średnia (SD)
Średnia zmiana w skali mTDS dla różnych dawek GLI	1 tydz.	6,0 (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)

Skala mTDS (częstość występowania odpowiedzi na leczenie)

U ok. 33% pacjentów stosujących GLI odnotowano poprawę, stabilizację oraz pogorszenie parametrów w skali mTDS w średnim okresie obserwacji wynoszącym 8 tyg.

Tabela 24. Zmiana odpowiedzi na leczenie w skali mTDS; średni okres obserwacji 8 tyg. [Mier 2000]

Punkt końcowy	Okres obserwacji, średnia (SD)	GLI (N= 27)	
		n (%)	
Poprawa	8 tyg.	9 (33,4%)	
Stabilizacja		9 (33,4%)	
Pogorszenie		9 (33,4%)	

Konsekwencje ślinienia (opinia opiekunów)

Opiekunowie pacjentów stosujących GLI wskazywali na pozytywne skutki stosowania leku w zakresie redukcji nieprzyjemnego zapachu (65,2% pozytywnych komentarzy) oraz w zakresie redukcji wilgoci na odzieży (87,5% pozytywnych komentarzy).

Tabela 25. Zmiany w konsekwencjach ślinienia w opinii opiekunów; okres obserwacji 8 tyg. [Mier 2000]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI	
		n (%)	N
Redukcja nieprzyjemnego zapachu	8 tyg.	15 (65,2%)	23
Redukcja wilgoci na odzieży		21 (87,5%)	24

Badanie Zeller 2012b

Skala mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty w skali)

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (24 tyg.) zaobserwowano co najmniej 3-punktową poprawę wyniku w skali mTDS u 53,3% pacjentów leczonych GLI. Poprawę zaobserwowano również u 58,5% pacjentów stosujących wcześniej leczenie GLI oraz u 48,1% pacjentów nieleczonych wcześniej GLI.

Tabela 26. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS [Zeller 2012b]

Okres obserwacji	Populacja	GLI	
		n (%)	N
4 tyg.	ITT	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.	ITT	68 (52,3%)	130
	Chorzy leczeni wcześniej GLI	31 (58,5%)	53

Okres obserwacji	Populacja	GLI	
		n (%)	N
	Chorzy nieleczeni wcześniej GLI	40 (48,1%)	84

Średnia zmiana wyniku w skali VAS

Pacjenci stosujący GLI wykazali redukcję w skali VAS w zakresie ślinienia się w okresie obserwacji 24 tyg. Średnia poprawa wyniku w okresie obserwacji 24 tyg. wynosiła 3,35 pkt.

Tabela 27. Średnia zmiana w skali VAS w populacji ITT; okres obserwacji 24 tyg. [Zeller 2012b]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI (N=137)		MD [95% CI]
		Wartość początkowa	Wartość końcowa	
Średnia zmiana wyniku [pkt]	24 tyg.	6,56 (b/d)	3,21 (b/d)	3,35 (b/d)

Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców i badaczy

Opiekunowie pacjentów oraz badacze oceniali zasadność leczenia zgodnie ze skalą 5-punktową (1 oznaczało „całkowicie się zgadzam”, a 5 „zdecydowanie się nie zgadzam”).

W badaniu zaobserwowano różnice na korzyść pacjentów leczonych GLI. Zarówno opiekunowie (83,5%) jak i badacze (85,8%) wskazywali zasadność leczenia GLI po 24 tyg. stosowania.

Tabela 28. Ocena leczenia w opinii opiekuna i badaczy; okres obserwacji 24 tyg. [Zeller 2012b]

Okres obserwacji	Populacja ITT
	GLI (N=b/d)
	n (%)
Ocena opiekuna	
24 tyg.	b/d (83,5%)
Ocena badacza	
24 tyg.	bd (85,8)

Rzeczywista praktyka kliniczna: badania Zanon 2021 oraz Reid 2019

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej: Zanon 2021 oraz Reid 2019.

Wyniki tych badań wskazują na istotną statystycznie poprawę w skali DIS względem początku badania u pacjentów stosujących GLI w każdym z uwzględnionych w badaniach okresie obserwacji.

Tabela 29. Średni wynik w skali DIS [Zanon 2021, Reid 2019]

Badanie	Okres obserwacji, średnia [SD]	GLI				MD [95% CI]
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Reid 2019	1 tydz.	59,9 (13,0)	62	44,0 (16,7)	62	15,9 (n/o)
Reid 2019	11,3 tyg. (7,2)	59,9 (13,0)	62	33,0 (14,4)	62	26,9 (n/o)
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)	58,8 (b/d)	21	36,5 (b/d)	21	22,3 (n/o)

W częstotliwości występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS wyniki wskazują na poprawę względem początku badania u 76,2% chorych leczonych GLI po 14,3 miesiącach, stabilizację u 19% leczonych oraz pogorszenie u 1 pacjenta.

W badaniu Zanon 2021 pacjenci stosujący GLI wykazywali istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DSFS w domenie częstotliwości ślinienia w porównaniu z wartością początkową. Wyniki w skali DSFS przedstawione w badaniu Zanon 2021 dotyczące częstotliwości występowania odpowiedzi na leczenie wskazują, że u 47,6% chorych leczonych GLI zaobserwowano poprawę w domenie częstotliwości leczenia, a u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano pogorszenia się wyników.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uwzględnione w 2 badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy: badaniu Zeller 2012a oraz Zeller 2012b.

Działania niepożądane w badaniu Zeller 2012a dotyczyły 75,0% chorych stosujących GLI oraz 38,9,9% chorych z ramienia placebo. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu Zeller 2012b działania niepożądane występowały u 46,7% pacjentów stosujących GLI.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane leczenia [Zeller 2012a, Zeller 2012b]

Rodzaj zdarzenia	Badanie	Okres obserwacji	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane (ogółem)	Zeller 2012a	8 tyg.	15 (75,0)	20	7 (38,9)	18	4,71 (1,18; 18,86)	0,36 (0,07; 0,66)	2 (1;14)
	Zeller 2012b	24 tyg.	64 (46,7)	137	n/d				

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano ogółem wśród pacjentów stosujących GLI u 63,2% w badaniu Parr 2017, 100% w badaniu Zeller 2012a, 69,4% w badaniu Mier 2000 oraz u 89,1% w badaniu Zeller 2012b. W żadnym z przedstawionych badań nie odnotowano zgonów.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane podczas leczenia GLI [Parr 2017, Zeller 2012a, Mier 2000, Zeller 2012b]

Rodzaj zdarzenia	Badanie		Okres obserwacji	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem	Parr 2017 (Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane)		12 tyg.	24 (63,2)	38	n/d				
	Zeller 2012a		8 tyg.	20 (100,0)	20	15 (83,3)	18	9,26 (0,44; 192,72)	0,17 (-0,02; 0,35)	n/d
	Mier 2000		8 tyg.	25 (69,4)	36	5 (16,7)	30	11,36 (3,44; 37,49)	0,53 (0,33; 0,73)	n/d
	Zeller 2012b		24 tyg.	122 (89,1)	137	n/d				n/d
Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	Zeller 2012a		8 tyg.	4 (20,0)	20	0 (0,0)	18	7,91 (1,02; 61,26)	0,20 (0,01; 0,39)	5 (2;100)
	Zeller 2012b		24 tyg.	11 (8,0)	137	n/d				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Parr 2017		12 tyg.	7 (18,4)	38	n/d				
	Zeller 2012a		8 tyg.	6 (30,0)	20	1 (5,6)	18	7,29 (0,78; 67,90)	0,24 (0,02; 0,47)	4 (2;50)
	Mier 2000		8 tyg.	b/d (10)	b/d	b/d (3)	b/d	n/d		
	Zeller 2012b		24 tyg.	15 (10,9)	137	n/d				
Zaburzenia żołądka i jelit	Parr 2017		12 tyg.	12 (31,6)	38	n/d				
	Zeller 2012a	Suchość jamy ustnej	8 tyg.	8 (40,0)	20	2 (11,1)	18	5,33 (0,95; 29,81)	0,29 (0,03; 0,55)	3 (1;33)
		Zaparcia		6 (30,0)	20	4 (22,2)	18	1,50 (0,35; 6,50)	0,08 (-0,20; 0,36)	n/d
		Wymioty		6 (30,0)	20	2 (11,1)	18	3,43 (0,59; 19,80)	0,19 (-0,06; 0,44)	n/d
	Mier 2000	Zaparcia	8 tyg.	b/d (18)	b/d	b/d (0)	b/d	n/d		
Wymioty		b/d (10)		b/d (0)						

		Biegunka		b/d (10)		b/d (3)				
		Suchość jamy ustnej		b/d (18)		b/d (0)				
	Zeller 2012b	Zaparcia	24 tyg.	28 (20,4)	137	n/d				
		Biegunka		24 (17,5)						
		Wymioty		24 (17,5)						
		Suchość jamy ustnej		15 (10,9)						
Zaburzenia naczyniowe	Zeller 2012a	8 tyg.	5 (25,0)	20	3 (16,7)	18	1,67 (0,34; 8,26)	0,08 (-0,17; 0,34)	n/d	
	Mier 2000	8 tyg.	b/d (10)	b/d	b/d (0)	b/d	n/d			
	Zeller 2012b	24 tyg.	15 (10,9)	137	n/d					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Parr 2017	12 tyg.	15 (39,5)	38	n/d					
	Zeller 2012b	24 tyg.	20 (14,6)	137	n/d					
Zaburzenia psychiczne	Mier 2000	8 tyg.	b/d (23)	b/d	b/d (3)	b/d	n/d			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Parr 2017	12 tyg.	3 (7,9)	38	n/d					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zeller 2012a	8 tyg.	3 (15,0)	20	0 (0,0)	18	7,45 (0,73; 76,61)	0,15 (-0,02; 0,32)	n/d	
	Mier 2000	8 tyg.	b/d (13)	b/d	b/d (0)	b/d	n/d			

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących GLI w badaniu Zeller 2012a. Z kolei w badaniu Zeller 2012b u 5,8% pacjentów stosujących GLI oraz 4,4% pacjentów w ciągu 30 dni od ostatniej dawki zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Wśród chorych nieleczonych uprzednio GLI zaobserwowano 11,9% ciężkich zdarzeń niepożądanych. U pacjentów stosujących wcześniej GLI ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 7,5% leczonych.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane [Zeller 2012a, Zeller 2012b]

Rodzaj zdarzenia	Populacja	Badanie	Okres obserwacji	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Ogółem	Ogółem	Zeller 2012a	8 tyg.	0 (0,0)	20	0 (0,0)	18	n/o	0,00 (-0,00; 0,00)
	Ogółem	Zeller 2012b	24 tyg.	8 (5,8)	137	n/d			
	>24 tyg.		6 (4,4)						
	Chorzy stosujący wcześniej GLI		24 tyg.	4 (7,5)	53				
Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	10 (11,9)	84							

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

15,8% pacjentów stosujących GLI w badaniu Parr 2017 wykazało zaburzenie zależne od dawki prowadzące do przerwania leczenia. 5,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, 5,3% z powodu zaburzeń żołądka i jelit oraz 5,3% z powodu zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Wyżej wymienione zaburzenia stanowiły zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane nie traktowane jako zdarzenia niepożądane wg wnioskodawcy.

Ponadto, w badaniu Parr 2017 u 2,6% chorych zarejestrowano nadpobudliwość prowadzącą do przerwania leczenia.

5,0% pacjentów stosujących GLI oraz 5,6% pacjentów przyjmujących PLC w badaniu Zeller 2012a przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Mier 2000 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u 19,4% pacjentów stosujących GLI oraz u 3,3% pacjentów stosujących PLC.

W badaniu Zeller 2012b 10,2% chorych stosujących GLI (ogółem) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego 3,8% wśród podgrupy pacjentów stosujących wcześniej GLI oraz 14,3% pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni GLI.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia [Parr 2017, Zeller 2012a, Mier 2000, Zeller 2012b]

Rodzaj zdarzenia	Badanie	Okres obserwacji	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH
			n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem*	Parr 2017	12 tyg.	6 (15,8)	38	n/d				
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*			2 (5,3)	38	n/d				
Zaburzenia żołądka i jelit*			2 (5,3)	38	n/d				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*			2 (5,3)	38	n/d				

Zaburzenia psychiczne			1 (2,6)	38	n/d				
Ogółem	Zeller 2012a	8 tyg.	1 (5,0)	20	1 (5,6)	18	0,89 (0,05; 15,44)	-0,01 (-0,15; 0,14)	n/d
Ogółem	Mier 2000	8 tyg.	7 (19,4)	36	1 (3,3)	30	7,00 (0,81; 60,55)	0,16 (0,02; 0,31)	6 (3; 50)
Ogółem	Zeller 2012b	24 tyg.	14 (10,2)	137	n/d				
Chorzy stosujący wcześniej GLI			2 (3,8)	53					
Chorzy nie stosujący wcześniej GLI			12 (14,3)	84					

*Według informacji z AKL wnioskodawcy oznaczone zaburzenia to zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerwania leczenia, które: „...nie są traktowane jako zdarzenia niepożądane.”

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Sialanar wnioskodawca w ramach AKL przedstawił badania, w których zastosowano produkt leczniczy Cuvposa (ta sama substancja czynna: GLI). Wyniki badania bezpośrednio przedstawiającego skuteczność i bezpieczeństwo dla produktu leczniczego Sialanar – badania SALIVA nie zostały jeszcze opublikowane. Szczegółowe informacje w rozdz. 4.1.3 niniejszej AWA.

W celu porównania biodostępności/biorównoważności produktów leczniczych Sialanar i Cuvposa wnioskodawca przedstawił informacje z raportu EMA EPAR 2016. Zasadność wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa na wybranych badaniach wnioskodawca uzasadnił w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych: „Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EMA EPAR 2016 Wnioskodawca przeprowadził porównawcze badanie biodostępności/biorównoważności (PRO/GLY/001) produktu leczniczego Sialanar i Cuvposa, na podstawie którego określono optymalną dawkę leku. Schemat dawkowania przedstawiony ChPL Sialanar odzwierciedla stężenia w osoczu osiągnięte w badaniach dla leku Cuvposa, wprowadzanego do obrotu w USA. W EMA EPAR 2016 uznano takie podejście za właściwe oraz potwierdzono możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego Sialanar na podstawie badań, w których zastosowano referencyjny produkt Cuvposa.

Zgodnie z ChPL Sialanar schemat dawkowania bromku glikopironium ustalany jest na podstawie masy ciała dziecka, a następnie indywidualnie dostosowywany. Proces ustalania dawki należy prowadzić w porozumieniu z opiekunem w celu oceny zarówno skuteczności, jak i działań niepożądanych, do czasu uzyskania dopuszczalnej dawki podtrzymującej. Należy podkreślić, iż w przypadku bromku glikopironium możliwe jest występowanie zaburzeń zależnych od dawki wynikających z samego charakteru antycholinergicznego badanego leku, takich jak zaparcia, nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej oraz zaczerwienienie/suchość skóry, których zminimalizowanie możliwe jest dzięki odpowiedniemu dostosowaniu dawki.

W ChPL Sialanar przedstawiono 5-poziomowy schemat dawkowania zależny dodatkowo od masy ciała dziecka. Jak podkreślono w EMA EPAR 2016 produkt leczniczy Sialanar umożliwia dużo dokładniej dostosowanie dawki co ma kluczowe znaczenie w minimalizowaniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami leku”.

EMA EPAR 2016

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie EMA EPAR 2016 zalecane dawkowanie zostało zmodyfikowane w taki sposób, że nie jest identyczne z dawkowaniem dla produktu leczniczego Cuvposa, ale zamiast tego stosuje o 20% niższą dawkę początkową i o 20% mniejsze zwiększanie dawki, co odzwierciedla wyższą biodostępność o około 20-25% w porównaniu do Cuvposa. Tym samym efektywne dawki podczas miareczkowania bromku glikopironium do podania doustnego w dużej mierze odzwierciedlałyby te uzyskane podczas miareczkowania Cuvposa. Zmieniony harmonogram miareczkowania zaproponowany wcześniej przez wnioskodawcę uważa się za jedyne właściwe rozwiązanie przy uwzględnieniu znacznie wyższej biodostępności produktu leczniczego Sialanar w porównaniu z Cuvposa i rozwiązanie to jest akceptowalne. Wnioskodawca przeprowadził

porównawcze badanie biodostępności/biorównoważności produktów leczniczych Sialanar i Cuvposa (PRO/GLY/001), które wykazało różnice w biorównoważności pomiędzy wymienionymi lekami, jednak wyniki nie zostały udostępnione w dokumencie EMA EPAR 2016.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania bromku glikopironium na stronach URPL, EMA, FDA, ADRReports oraz WHO. Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem bromku glikopironium są zgodne z opisanymi w ChPL Sialanar. Na stronach ADRReports i WHO odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania GLI. Odnotowane przypadki zdarzeń niepożądanych wnioskodawca uwzględnił w AKL. Szczegóły poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. 3.25. AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca jako datę przeszukiwania baz podał 30.08.2023 r.

Analizy Agencji 21.09.2023 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania GLI.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sialanar (ostatnia aktualizacja: 19.06.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Sialanar do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu GLI:

- zaburzenia psychiczne: drażliwość;
- zaburzenia serca: zaczerwienienie skóry;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niedrożność nosa, zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej;
- zaburzenia żołądka i jelit: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, wymioty;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu.

4.3. Komentarz Agencji

Główne ograniczenie analizy stanowi fakt, że badania włączone w ramach AKL wnioskodawcy były przeprowadzone z zastosowaniem innego produktu leczniczego – Cuvposa natomiast wnioskodawca przedstawił wyniki z raportu EMA EPAR 2016, w którym porównywano biodostępność/biorównoważność produktów leczniczych Sialanar i Cuvposa. Ponadto ankietowane przez Agencję ekspertki (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie farmakologii klinicznej oraz Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej) potwierdziły, że badania z użyciem produktu leczniczego Cuvposa mogą być wykorzystane do przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Sialanar względem innych technologii alternatywnych w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci > 3 r.ż. z mózgowym porażeniem dziecięcym. Kolejnym ograniczeniem był też krótki okres obserwacji badań włączonych do analizy (wnioskodawca przedstawił też wyniki jednego badania dla dłuższego okresu obserwacji) oraz niska jakość badań porównujących bezpośrednio GLI z PLC.

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa GLI wykorzystał badanie Parr 2017, w którym porównywano GLI vs HIO (wykorzystano ramię badania opisujące pacjentów stosujących GLI). GLI porównano również z placebo i przedstawiono wyniki 2 badań randomizowanych porównujących GLI vs. PLC (badania Zeller 2012a oraz Mier 2000) oraz 1 badania eksperymentalnego opisującego skuteczność i bezpieczeństwo GLI (badanie Zeller 2012b). Dodatkowo w badaniu Parr 2017 włączona populacja była szersza niż wnioskowana (pacjenci z mózgowym porażeniem dziecięcym stanowili 29,3% populacji w badaniu). Podobnie było w badaniach Zanon 2021 i Reid 2019 gdzie odsetek ten wynosił odpowiednio 33% i 36%.

W ramach analizy wykorzystano również dwa przeglądy systematyczne: You 2012 oraz Sridharan 2018. Informacje zawarte w przeglądach świadczą o korzyści stosowania GLI u pacjentów ze ślinotokiem (we włączonych do przeglądu badaniach widoczna była redukcja ślinotoku po zastosowaniu GLI). Ocena wykorzystanych przeglądów wg. skali AMSTAR 2 była bardzo niska. W ramach wymienionych przeglądów włączone były badania dotyczące GLI uwzględnione również w AKL wnioskodawcy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych niż włączone do AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce bromku glikopironium (Sialanar, GLI) w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla GLI jest brak leczenia.

Powołując się na wyniki uzyskane w AKL wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA). Uwzględniono 52-tygodniowy horyzont czasowy. Jako uzasadnienie takiego podejścia, wnioskodawca wskazał, iż

W ramach analizy wrażliwości testowano
Dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Analizę CUA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Model farmakoekonomiczny wnioskodawcy został skonstruowany od podstaw modelu (model wykonany de novo), w skoroszycie kalkulacyjnym MS Excel. „(...) przyjęto czas modelowania równy 26 cyklom, co przekłada się na około 1-roczy horyzont czasowy”. Przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Wnioskodawca wykorzystał model Markowa. „Na podstawie danych z badań włączonych do Analizy klinicznej stwierdzono, że prawdopodobieństwo redukcji ślinotoku nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego”. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- ciężki ślinotok (DSFS 7-9) –
- umiarkowany ślinotok (DSFS 4-6) – stan przejściowy:
 -
 - chory nieleczony GLI „pozostaje w tym stanie do momentu redukcji ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku), pogorszenia ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu ciężkiego ślinotoku i wraca do stosowania bromku glikopironium) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu zgon)”;
- łagodny ślinotok/brak ślinotoku (DSFS 2-3) – stan przejściowy:
 -

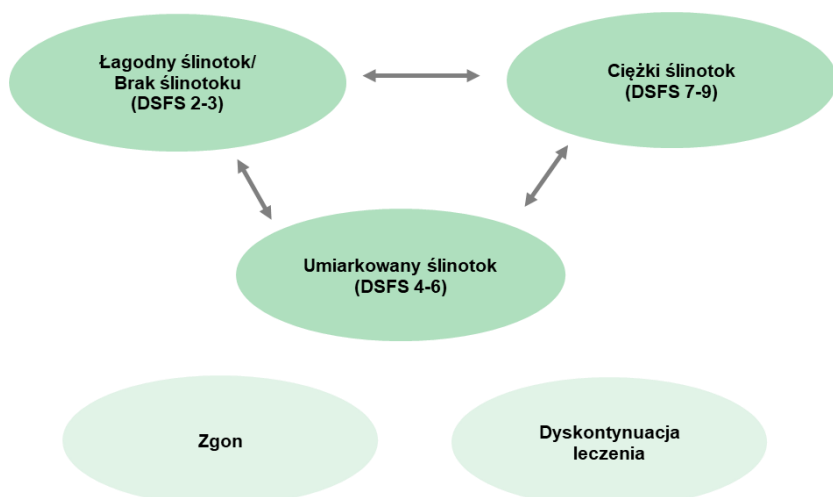
- chory nieleczony GLI pozostaje do momentu pogorszenia ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu umiarkowanego ślinotoku lub do stanu ciężkiego ślinotoku, w którym wraca do stosowania bromku glikopironium) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu zgon);
- dyskontynuacja leczenia – stan przejściowy, [REDACTED]
- zgon.

Wnioskodawca założył, iż „w przypadku wystąpienia zaburzeń spodziewanych, zależnych od dawki, takich jak suchość w ustach, przekrwienie śluzówki nosa, zaparcia oraz suchość i zaczerwienienie skóry, dawka bromku glikopironium będzie dostosowywana po konsultacji z lekarzem”. Przyjęto, że taki chory „pozostaje w stanie zdrowia, w którym znajdował się przed wystąpieniem zaburzeń”. [REDACTED]

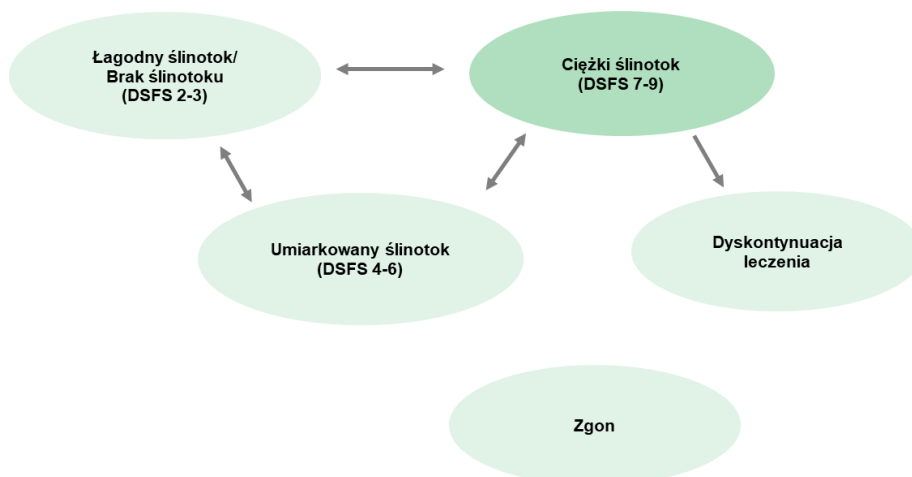
[REDACTED] W modelu wnioskodawcy „przyjęto możliwość powrotu do terapii bromkiem glikopironium po zaprzestaniu jego stosowania w przypadku powrotu do stanu ciężkiego ślinotoku (ze stanu umiarkowanego ślinotoku lub stanu łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku)”.

„Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 2-tygodniowych (co odpowiada najmniejszemu okresowi między obserwacjami, dotyczącymi oceny odpowiedzi na leczenie chorych, w uwzględnionych badaniach klinicznych) w horyzoncie 52-tygodniowym. Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu”. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Na rycinach poniżej przedstawiono możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy: do 8 tyg. leczenia włącznie



Ryc. 2 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy: po 8 tyg. leczenia

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badania klinicznego uwzględnionego w AKL wnioskodawcy: Zeller 2012a i Zanon 2021 (analiza podstawowa) oraz Zeller 2012b i Mier 2000 (analiza wrażliwości).

W analizie wnioskodawcy rozkład stanów ciężkości ślinotoku (tj. stan ciężkiego ślinotoku, umiarkowanego ślinotoku oraz łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku) modelowano na podstawie danych efektywności klinicznej GLI i braku leczenia. Następnie do oszacowanych odsetków określono możliwość wystąpienia zgonu (przyjęto jednakowe prawdopodobieństwo dla wszystkich chorych) oraz przerwania leczenia.

W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wnioskodawca wskazał, iż „w Analizie ekonomicznej odstąpiono od modelowania przejść między stanami modelu w sposób dokładny. Oznacza to, że chorzy w danym stanie zdrowia są traktowani jednakowo, niezależnie od drogi jaką przebyli zanim trafili do tego stanu. Dokładne śledzenie przejść wymagałoby bardziej szczegółowych danych klinicznych, natomiast najlepsze odnalezione dane pozwalają jedynie na operowanie odsetkami chorych w danych stanach zdrowia”.

„Ze względu na to, że wyniki kliniczne w badaniu Zeller 2012a dotyczą innej skali niż te określone w Zanon 2021, w analizie wykorzystano mapowanie skali mTDS do skali DSFS na podstawie publikacji NICE TA605, w której przeprowadzono podobne mapowanie (ze skali TSG do skali DSFS (...))”.

„W ChPL Sialanar podano, że bezpieczeństwo stosowania bromku glikopironium zostało uwzględnione jedynie w badaniach o okresie leczenia nie dłuższym niż 24-tygodniowy. Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania oraz niejasności związane z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości całkowity czas leczenia powinien być jak najkrótszy. W niniejszej analizie założono zatem, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w stopniu ciężkości ślinotoku (z wyniku 7-9 do wyniku poniżej 7 w skali DSFS), a więc gdy stan ślinotoku przestał być ciężki”.

Dla ramienia GLI, na podstawie badania Zanon 2021, przyjęto, że w 52 tyg. „rozkład stanów ciężkości ślinotoku odpowiada rozkładowi dla punktu czasowego „w trakcie leczenia” w tym badaniu”.

„Ze względu na brak danych, wśród odnalezionych badań klinicznych, dotyczących chorych leczonych PLC/brak leczenia po 12 tygodniu, w analizie podstawowej w ramieniu braku leczenia przyjęto stały rozkład stanów ciężkości ślinotoku od 12 do 52 tygodnia”.

Na podstawie badania Parr 2017 określono częstość i przyczyny przerwania leczenia. Przerwanie leczenia spowodowane działaniami/ zdarzeniami niepożądanymi przyjęto jako prawdopodobieństwo przejścia ze stanu, w ramach którego pacjent otrzymuje terapię GLI do stanu „dyskontynuacja leczenia”. „Na podstawie AKL konserwatywnie założono brak zdarzeń niepożądanych wśród chorych nieleczonych GLI”.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków, w tym GLI;
- koszty przepisania;
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

„Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zaburzeń neurologicznych – mózgowego porażenia dziecięcego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych”.

Dawkowanie GLI określono na podstawie ChPL Sialanar. Natomiast na podstawie zaleceń WHO przyjęto, iż DDD GLI wynosi 3 mg („co odpowiada przyjmowaniu leku 3 razy dziennie w pojedynczej dawce 2,5 ml”).

Średnią masę ciała dzieci w wieku 3-14 lat oszacowano na podstawie danych GUS 2019. Przyjęto, że masa ciała chorych w wieku ≥ 14 lat jest równa lub większa m.c. dzieci w wielu 14 lat.

Założono, że pacjenci stosujący terapię GLI będą monitorowani podczas okresu dostosowywania dawki co 14 dni, a następnie raz na miesiąc. W analizie podstawowej przyjęto, iż wizyty lekarskie związane z terapią GLI będą

się odbywały raz na 12 tyg. Podczas wizyt zostaną przepisane leki oraz oceniona zostanie skuteczność leczenia i potencjalne przerwanie terapii. Koszt monitorowania, a także koszt wizyty lekarskiej oszacowano na podstawie kosztów *Świadczenia specjalistycznego 2. typu*.

Wnioskodawca założył zerowe koszty podania leków, wskazując, iż lek Sialanar podawany jest doustnie w postaci roztworu – strzykawka i adapter są dołączone do opakowania, a GLI może być podawany samodzielnie przez chorego lub jego opiekuna.

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie:

- biegunka: najtańszego spośród refundowanych leków w leczeniu biegunki i wymiotów: lek Loperamid (Obwieszczenie MZ z 30.08.2023 r.);
- suchość w ustach, suchość i/lub zaczerwienienie skóry oraz przekrwienie śluzówki nosa: dodatkowa „wizyta u neurologa celem dostosowania dawki lub potencjalnego odstawienia leku” (koszt *Świadczenia specjalistycznego 2. typu*).

„Koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyceniono przyjmując średnią arytmetyczną kosztu wybranych grup JGP hospitalizacji dziecięcej [Zarządzenie leczenie szpitalne], za pomocą których rozliczane są ciężkie zdarzenia występujące u dzieci w badaniach klinicznych”. W ramach leczenia ciężkich AE's uwzględniono następujące kody grup: P08 Drgawki gorączkowe, P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne, P15 Zaburzenia zachowania, P17 Choroby układu moczowo-płciowego, P21 Choroby układu krążenia oraz P49 Leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.

Użyteczności stanów zdrowia

„Zgodnie z wytycznymi NICE NG62, na których opiera się wariant podstawowy przyjęty w NICE TA605, II poziom GMFCS (średnia jakość życia równa 0,500) reprezentuje jakość życia dzieci i młodzieży z porażeniem mózgowym bez współistniejącego ślinotoku. Zatem wartość tę przyjęto w przypadku dzieci z zaburzeniami neurologicznymi z wynikiem 1 w skali TSG (najłagodniejsza postać ślinotoku). W analizie NICE NG62 założono, że pogorszenie jakości życia chorych z powodu większej częstości i intensywności ślinienia się zwiększałoby się wraz ze wzrostem wyniku w 9-punktowej skali TSG. Zastosowano zatem obniżenie wartości jakości życia na jednostkę punktacji TSG, ustalone na arbitralną wartość 0,025, na podstawie 5% wartości użyteczności dla II poziomu GMFCS. W publikacji NICE TA605 uznano, że wartości te są najlepszymi dostępnymi danymi. Natomiast z uwagi na to, że jakości życia określone są dla skali TSG, w celu uzyskania wartości jakości życia dla punktacji DSFS dopasowano opisy ślinotoku dla punktacji DSFS do wartości ze skali TSG. (...)

Następnie, bazując na tym, że każdej wartości TSG przypisana jest jakość życia (...), do uzyskanych wartości jakości życia dla skali DSFS przeprowadzono regresję liniową”.

Wnioskodawca założył brak zmniejszenia jakości życia związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. Natomiast w przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych założono „przejście chorego do dyskontynuacji leczenia, a więc do stanu, w którym jakość życia jest najmniejsza ze wszystkich stanów (poza stanem zgon)”.

Dyskontowanie

„Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nieprzekraczający roku, w analizie podstawowej nie przyjmowano dyskontowania dla kosztów ani wyników zdrowotnych”.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane parametry uwzględnione w analizie podstawowej AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Wybrane założenia analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr / założenie	Wartość	Źródło
Liczba cykli w horyzoncie czasowym	26	założenie wnioskodawcy
Odsetek płci żeńskiej	31,6%	Zeller 2012a
Wiek wyjściowy	10,2 lat	
Wyjściowa masa ciała	36,8 kg	Dane GUS
Wyjściowy odsetek chorych w poszczególnych stanach	DSFS 2-3: 0,00 DSFS 4-6: 0,00 DSFS 7-9: 1,00	ChPL Sialanar
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia na cykl	0,44%	Parr 2017

Parametr / założenie		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich AE's		0,44%	
Prawdopodobieństwo zgonu		Tabela 10. AKL wnioskodawcy	Tablice trwania życia 2021
Wartości użyteczności		Tabela 35. Wybrane założenia analizy podstawowej wnioskodawcy	
		Stan zdrowia	Użyteczność
		Ciężki ślinotok (DSFS 7-9)	0,3008
		Umiarkowany ślinotok (DSFS 4-6)	0,4283
		Łagodny ślinotok/Brak ślinotoku (DSFS 2-3)	0,5346
		Dyskontynuacja leczenia	0,3008
Zgon		0	NICE TA605, NICE NG62, założenie wnioskodawcy
Cena leku Sialanar za opakowanie	cena zbytu netto		założenie wnioskodawcy
	opłata płatnika publicznego		
	opłata pacjenta		
Koszt monitorowania		75,00 PLN	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r.
Koszt przepisania leków		75,00 PLN	
Częstość występowania AE's		Tabela 36. Częstość występowania AE's	
		Zdarzenie niepożądane	Częstość na cykl
		zaparcia	0,061
		wymioty	0,000
		biegunka	0,000
		suchość w ustach	0,033
		suchość i zaczerwienienie skóry	0,014
		przekrwienie śluzówki nosa	0,000
Ciężkie / poważne AE's		0,0044	Parr 2017
Koszt leczenia AE's	zaparcia	Perspektywa NFZ: 0,00 PLN Perspektywa wspólna: 35,23 PLN	Cenniki aptek
	wymioty	Perspektywa NFZ: 17,25 PLN Perspektywa wspólna: 24,64 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 30.08.2023 r.
	biegunka	Perspektywa NFZ: 3,77 PLN Perspektywa wspólna: 7,55 PLN	
	suchość w ustach	Perspektywa NFZ / wspólna: 75,00 PLN	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r.
	suchość i zaczerwienienie skóry	Perspektywa NFZ / wspólna: 75,00 PLN	
	przekrwienie śluzówki nosa	Perspektywa NFZ / wspólna: 75,00 PLN	
Koszt leczenia ciężkich AE's, średnia		2 243,50 PLN	Zarządzenie leczenie szpitalne

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	GLI	PLC	GLI	PLC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Sialanar (bromek glikopironium) w miejsce braku leczenia (placebo) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania GLI vs PLC wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Sialanar (bromek glikopironium), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [redacted] z perspektywy NFZ;
- [redacted] z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem aktywnego leczenia aktualnie refundowanego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano:

[redacted]

[redacted]

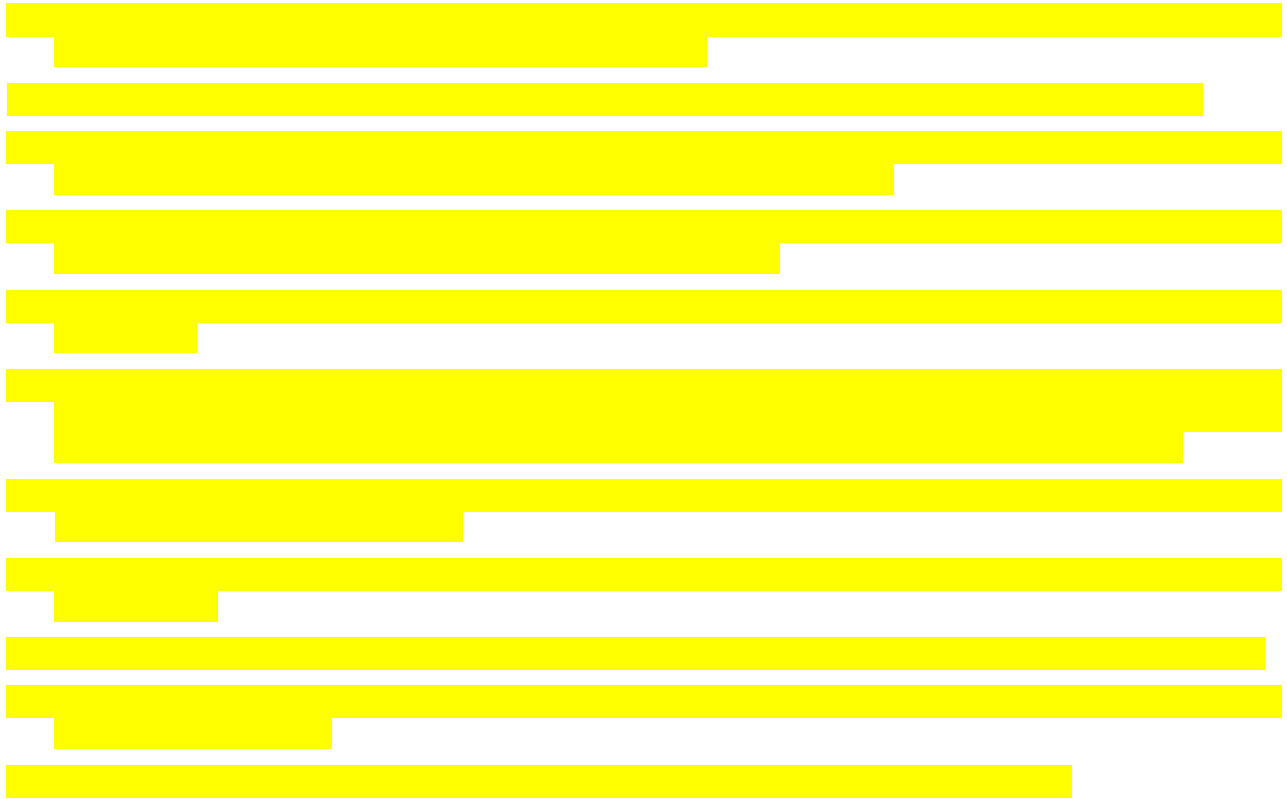
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

² 175 926 PLN/QALY



W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej z perspektywy NFZ. Wyniki parametrów, których testowanie powodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej zaznaczono pogrubioną czcionką. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów oraz wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdz. 9.1. AE wnioskodawcy.

Tabela 38. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	Zmiana względem analizy podstawowej
Wyniki analizy podstawowej			-

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem GLI w miejsce braku leczenia (PLC),



Testowanie pozostałych parametrów z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości (AWW)

W tabeli poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Testowana wartość		

„Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel)”.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 40. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

Kategoria	ICUR [PLN/QALY]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Wyniki analizy podstawowej		

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii bromkiem glikopironium w porównaniu z brakiem leczenia (PLC), przy założonym progu opłacalności, wynosi w perspektywie NFZ.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie uwzględniono 52-tygodniowy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku, gdy przyjęty horyzont czasowy nie przekracza roku, nie ma konieczności przeprowadzania dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy podstawowej włączono dane z innych publikacji niż odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. [redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- „Na podstawie ChPL Sialanar założono, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w ciężkości ślinotoku (z wyniku 7-9 do wyniku poniżej 7 w skali DSFS), a więc gdy stan ślinotoku przestał być ciężki. Dłuższe stosowanie GLI w stanie umiarkowanego lub łagodnego ślinotoku przynosiłoby niewielkie korzyści zdrowotne (dotyczące ciężkości ślinotoku), natomiast zwiększałoby ryzyko potencjalnych zdarzeń niepożądanych. Zatem po 8 tygodniu terapii chorzy w stanach umiarkowanego ślinotoku oraz łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku nie stosują leczenia bromkiem glikopironium”;
- [redacted]
- „Na podstawie średniej masy ciała chłopców i dziewczynek w danym wieku, ważonej przyjętym rozkładem płci, dzieciom w odpowiednim wieku przypisano odpowiedni schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sialanar (uwzględnione dawkowanie zależy od wieku wejściowego chorego). Należy podkreślić, iż przyjęto konserwatywnie, że chorzy zgodnie z ChPL zwiększają swoją dawkę do maksymalnej dawki (poziom 5) [ChPL Sialanar] i pozostają na tak określonej dawce. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty dawkowania”;
- „W modelowaniu nie uwzględniono rozróżnienia na współistniejące zaburzenia neurologiczne – mózgowie porażenie dziecięce (lub potencjalnego wyleczenia tych zaburzeń) przy założeniu, że nie wpływają one różniaco na wyniki zdrowotne oraz koszty. Ponadto, ponieważ nie odnaleziono dowodów świadczących o wpływie bromku glikopironium na przebieg konkretnych zaburzeń neurologicznych – mózgowego porażenia dziecięcego, przyjęto, że koszty ich leczenia są niezmiennie względem leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorem”;
- „(...) odstąpiono od modelowania przejść między stanami modelu w sposób dokładny. Oznacza to, że chorzy w danym stanie zdrowia są traktowani jednakowo, niezależnie od drogi jaką przebyli zanim trafili do tego stanu. Dokładne śledzenie przejść wymagałoby bardziej szczegółowych danych klinicznych, natomiast najlepsze odnalezione dane pozwalają jedynie na operowanie odsetkami chorych w danych

stanach zdrowia. Ograniczenie to ma wpływ na uwzględnione dawkowanie bromku glikopironium. W analizie założono, że po 4 tygodniu terapii chorzy znajdują się na poziomie 5 dawkowania GLI. Zatem potencjalnie część chorych w stanie ciężkiego ślinotoku w ramieniu GLI mogło przejść do niego z łagodniejszych stanów, a tym samym rozpocząć nowy epizod terapeutyczny (potencjalnie od poziomu 1 dawkowania). Jednakże przez ograniczenia konstrukcji modelu konserwatywnie przyjęto, że wszyscy chorzy stosujący GLI po 4 tygodniu horyzontu czasowego znajdują się na poziomie 5 dawkowania”;

- „W modelowaniu odpowiedzi na leczenie, zgodnej z Zeller 2012a, przyjęto konserwatywnie, że wszyscy chorzy w tym badaniu, którzy nie odpowiadają na leczenie (poprawa w skali mTDS o mniej niż 3 punkty), pozostają w stanie ciężkiego ślinotoku”;
- „Założono również utrzymującą się odpowiedź na leczenie od 8 do 12 tygodnia (...). Po 12 tygodniu horyzontu czasowego rozkład stanów ciężkości ślinotoku w ramieniu GLI przyjęto jako średnią między odsetkami oszacowanymi na podstawie Zeller 2012a (w 8 tygodniu) a odsetkami oszacowanymi na podstawie Zanon 2021 (przyjętymi dla 52 tygodnia), ważoną czasem jaki upłynął od 12 do 52 tygodnia. Mimo tego, że w ramieniu GLI dla 52 tygodnia przyjęto rozkład stanów z badania Zanon 2021, przyjęty rozkład opisany został w publikacji jako "w trakcie leczenia" przy uwzględnieniu, że średnio badani byli leczeni przez około 14,3 miesięcy. W publikacji Zanon 2021 nie jest zatem dokładnie określone po jakim czasie od rozpoczęcia leczenia wykonane zostały pomiary opisane jako "w trakcie leczenia", co stanowi istotne ograniczenie. W przypadku ramienia brak leczenia przyjęto utrzymującą się rozkład stanów ciężkości ślinotoku przyjęty dla 12 tygodnia”;
- „Przyjęto, że mózgowe porażenie dziecięce nie wpływa znacząco na śmiertelność chorych między 3 a 17 rokiem życia. (...)
- „Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) dla chorych na podstawie badania Zeller 2012b związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce”;
- „Przy określaniu wartości jakości życia (dla uwzględnionych stanów zdrowia) dostosowano wartości ze skali TSG do punktacji zwalidowanej skali DSFS, zgodnie z metodyką opisaną w publikacji NICE TA605. Za ograniczenie uznano również przyjęcie braku dodatkowej obniżki jakości życia w przypadku chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, nieprowadzące do przerwania leczenia”;
- „(...) Do spodziewanych, zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych zaliczono natomiast suchość w jamie ustnej, suchość i zaczerwienienie skóry oraz przekrwienie śluzówki nosa. Przyjęto, że zdarzenia te są najprawdopodobniej spowodowane nieodpowiednim dostosowaniem dawki bromku glikopironium, a ich występowanie może zostać zmniejszone poprzez zmniejszenie dawki po konsultacji z lekarzem. Założono również, że ciężkie zdarzenia niepożądane, które prowadzą do przerwania leczenia, są uwzględnione w ramach przejść do stanu dyskontynuacja leczenia. Na podstawie AKL konserwatywnie założono brak zdarzeń niepożądanych wśród chorych nieleczonych GLI”;
- „Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na zestawieniu danych z różnych dostępnych badań klinicznych (również jednoramiennych)”;
- „Warto również zaznaczyć, iż w badaniach (Zeller 2012a i Zeller 2012b) uwzględnionych w analizie zastosowano inny produkt leczniczy zawierający bromek glikopironium Cuvposa, który jest średnio o około 25% bardziej 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). W badaniu Parr 2017 zastosowano doustny roztwór Glycopyrronium Bromide (1 mg/5 ml), stanowiący odpowiednik produktu leczniczego Cuvposa. W związku z powyższym ograniczeniem nie uwzględniano zatem dawkowania operującego się wyłącznie na badaniach klinicznych”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem braku leczenia wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych z badań Zeller 2012a i Zanon 2021, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w AKL wnioskodawcy. Jednak należy zwrócić uwagę, iż w ww. badaniach włączono szerszą populację niż wnioskowana, tj. pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi. W badaniu Zeller 2012a 85% chorych miało mózgową porażenie dziecięce, natomiast w badaniu Zanon 2021 jedynie 33%.

W analizie wnioskodawcy wskazano błędne dawkowanie leku Sialanar dla chorych o masie ciała ≥ 48 kg, tj. inne niż w ChPL Sialanar (tabela nr 9. w AE wnioskodawcy). Natomiast w modelu elektronicznym stanowiącym załącznik do AE uwzględniono prawidłowe wartości.

Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań zaktualizował dane kosztowe, w tym wykorzystał dane z Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r., aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności oraz ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzonych do modelu. „Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY)”;
- sprawdzenie „czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu”.

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (walidacja konwergencji) odnalazł 3 analizy ekonomiczne dotyczące leczenia ślinotoku u dzieci i młodzieży z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (**komentarz analityka Agencji**: wskazanie szersze niż wnioskowane):

- CADTH 2020 – dotyczącą GLI (leku Cuvposa) w porównaniu z brakiem leczenia;
- Makino 2020, w której porównano toksynę botulinową ze standardową terapią;
- NICE TA605, w której ocenianą interwencją była toksyna botulinowa (produkt leczniczy Xeomin) stosowana wraz z leczeniem standardowym (SoC), natomiast komparatorem był GLI stosowany wraz z SoC;

oraz 1 analizę ekonomiczną dotyczącą leczenia ślinotoku u dorosłych pacjentów ze ślinotokiem: NICE NG62, w której ocenianą interwencją była toksyna botulinowa (produkt leczniczy Xeomin), natomiast komparatorami: GLI oraz brak leczenia.

Porównanie najważniejszych założeń, wyników i wniosków analizy wnioskodawcy z założeniami, wynikami i wnioskami odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdz. 5.4. niniejszej AWA.

Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji” nie było możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy, analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że dla porównania bromku glikopironium z brakiem leczenia (placebo) objęcie refundacją wnioskowanej technologii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR, [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem GLI w miejsce braku leczenia miało uwzględnienie [redacted]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, tj. dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLI we wnioskowanej populacji. W badaniach, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności GLI wykorzystanych w AE wnioskodawcy włączano szerszą populację niż wnioskowana (tj. pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi), a stosowaną interwencją był inny lek niż wnioskowana technologia (tj. produkt leczniczy Cuvposa), ale zawierający tę samą substancję czynną: bromek glikopironium.

Warto także zwrócić uwagę, iż w ramach AE wnioskodawcy przyjęto (analiza podstawowa), że GLI, bez względu na ciężkość ślinotoku, będzie stosowany przez 8 tyg. (w analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty: 4 tyg. i 12 tyg.). Jeśli stan chorego przestał być ciężki, przyjęto, że chory przestaje stosować GLI po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, [redacted] Natomiast w analizie wpływu na budżet wnioskodawca przyjął, że średni czas leczenia GLI będzie wynosił 100 dni w ciągu roku na pacjenta.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych, wnioskodawca nie odnalazł żadnej analizy, w której interwencją stanowiłby GLI stosowany w leczeniu ślinotoku u dzieci i młodzieży z mózgowym porażeniem dziecięcym. Trzy analizy dotyczyły populacji pediatrycznej z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (CADTH 2020, Makino 2020 i NICE TA605), a 2 chorych dorosłych (NICE NG62 i NICE TA605). Jedynie w analizie CADTH 2020 ocenianą interwencją był lek Cuvposa (bromek glikopironium), w analizach NICE TA605 i NICE NG62 GLI wskazany był jako komparator dla ocenianej interwencji, a analiza Makino 2020 dotyczyła terapii toksyną botulinową.

W analizie CADTH 2020 uwzględniono tożsame z AE wnioskodawcy kategorie kosztowe, wyniki zdrowotne oraz źródła danych dotyczących jakości życia, przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy (testowany w AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości). Natomiast w analizie CADTH 2020, w odróżnieniu od AE wnioskodawcy zastosowano model Markowa oraz uwzględniono skalę DSFS jako główną skalę do k-określenia stanu ślinotoku. Wyniki analizy CADTH 2020 wskazują na nieopłacalność stosowania GLI.

Również w analizie NICE TA605 uwzględniono tożsame z AE wnioskodawcy wyniki zdrowotne i zbliżone kategorie kosztowe. Uwzględniono dłuższy niż w AE wnioskodawcy horyzont czasowy (10 lat), wyjściowy rozkład stanów zdrowia (wszyscy chorzy w stanie ciężkiego ślinotoku zamiast rozkładu wyjściowego z badania SIAXI) oraz wycenianie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI.

W analizie NG62 zastosowano inne niż w AE wnioskodawcy: „modelowanie zmiennej efektywności klinicznej (zamiast stałej efektywności, przyjętej jako różnica 3 pkt w skali TSG dla porównani GLI vs brak leczenia), zastosowanie skali DSFS (zamiast TSG) oraz wykorzystanie nowszych badań klinicznych dotyczących bromku glikopironium”.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych analiz ekonomicznych niż wskazane przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Sialanar (bromek glikopironium, GLI) stosowanego w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od listopada 2023 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym. Wnioskodawca założył, iż GLI będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią dzieci i młodzież powyżej 3 r.ż. z ciężkim ślinotokiem z mózgowym porażeniem dziecięcym.

W ramach kategorii kosztowych w AWB wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty leku,
- koszty przepisania leków i monitorowania zdarzeń niepożądanych.

Jak wskazano w analizach wnioskodawcy przyjęto założenie o braku aktywnego leczenia ślinotoku we wnioskowanej populacji, tym samym w scenariuszu nowym jedyną stosowaną interwencją jest GLI.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2 letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie wyglądała sprzedaż GLI.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskodawca zadeklarował wie kości dostaw pokrywające zapotrzebowanie w przypadku wariantów minimalnego i podstawowego. W przypadku wariantu maksymalnego zadeklarowane wielkości dostaw są niewystarczające.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza wariantami minimalnym i maksymalnym, wnioskodawca testował alternatywne wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych, danych GUS 2021, NFZ Łódź 2016 oraz publikacji Reid 2012 i Tahmassebi 2003. W analizie podstawowej wykorzystano łącznie wskazania ekspertów i dane z publikacji Reid 2012 i Tahmassebi 2003 (oraz dane GUS), gdyż są one wiarygodniejsze niż w przypadku oszacowania bazującego jedynie na danych epidemiologicznych i klinicznych. Odnalezione badania kliniczne i epidemiologiczne dotyczące występowania ślinotoku u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi mogą być mało dokładne z powodu niewielkiej liczebności chorych w tych badaniach (zazwyczaj nieprzekraczające kilkuset badanych) oraz uzależnienia wyników od badanej populacji. Ponadto badania te nie zostały przeprowadzone wyłącznie na populacji polskich chorych z zaburzeniami neurologicznymi i potwierdzenie uwzględnionych danych stanowiskiem ekspertów klinicznych wydaje się być najlepszym podejściem”.
- „W niniejszej analizie wiek i rozkład płci przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną (z badań klinicznych) ze względu na to, że nie odnaleziono danych ogólnych dotyczących masy ciała dzieci w wieku powyżej 14 lat w Polsce”.

- „W związku z wykorzystaniem parametrów uwzględnionych również w szacowaniu kosztów w *Analizie ekonomicznej*, ograniczenia związane z szacowaniem tych kosztów przedstawione w powyżej analizie dotyczą również niniejszej analizy”.
- „Na podstawie średniej masy ciała chłopców i dziewczynek w danym wieku, ważonej przyjętym rozkładem płci, dzieciom w odpowiednim wieku przypisano odpowiedni schemat dawkowania zgodny z ChPL Sialanar (uwzględnione dawkowanie zależy od wieku wejściowego chorego). Należy podkreślić, iż przyjęto konserwatywnie, że chorzy zgodnie z ChPL zwiększają swoją dawkę do maksymalnej dawki (poziom 5) i pozostają na tak określonej dawce. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty dawkowania”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy będą stosowali GLI w scenariuszu nowym.

Ograniczeniem oszacowania populacji była także niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z dziecięcym porażeniem mózgowym, u których występuje ciężki ślinotok,

Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z ChPL Sialanar ze względu na brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produkt leczniczy Sialanar zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania. Tym samym, przyjęcie ww. założenia wydaje się zasadne.

W związku z wykorzystaniem parametrów uwzględnionych również w szacowaniu kosztów w AE, ograniczenia związane z szacowaniem tych kosztów przedstawione w powyżej analizie dotyczą również niniejszej analizy.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej są prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego:

- wariant minimalny analizy (zakładający niższą liczebność populacji);
- wariant maksymalny analizy (zakładający wyższą liczebność populacji).

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy, wyniki inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Ponadto, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował alternatywne wartości kluczowych parametrów. W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze, które w największym stopniu zmieniały wyniki względem wariantu podstawowego.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy, zmiana wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Zmiana procentowa dla wariantu podstawowego	
				1 rok	2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy była niepewność związana z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy będą stosowali GLI w scenariuszu nowym.

Ograniczeniem oszacowania populacji była także niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z dziecięcym porażeniem mózgowym, u których występuje ciężki ślinotok,

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Sialanar (bromek glikopironium) do finansowania w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym”.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Sialanar, *bromek glikopironium* we wskazaniu leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Sialanar, bromek glikopironium, sialorrhoea, glycopyrronii bromidum, glycopyrronium bromide. Do niniejszej AWA włączano wyłącznie dokumenty opublikowane w języku angielskim lub polskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczone dane kliniczne dotyczące bromku glikopironium, ponadto dotyczą one innego produktu leczniczego opartego na tej samej substancji czynnej. Wskazano, iż dostępność glikopironium (lek Sialanar) stanowi licencjonowaną alternatywę dla istniejącego preparatu generycznego. W odnalezionych dokumentach nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla leku Sialanar

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018	Objawowe leczenie ciężkiej ślinotoku u dzieci w wieku 3 lat i starszych i młodzieży cierpiącej na przewlekłe zaburzenia neurologiczne	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane dotyczące skuteczności, które mają wyłącznie charakter bibliograficzny, są ograniczone i dotyczą innego produktu leczniczego opartego na tej samej substancji czynnej. Nie są dostępne żadne badania kliniczne oceniające konkretnie skuteczność, bezpieczeństwo i (lub) jakość życia leku Sialanar.</p> <p>Przeciwcholinergiczne działania niepożądane glikopironium występowały stosunkowo często w badaniach klinicznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa średnio- i długoterminowego są bardzo ograniczone.</p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna³ leku Sialanar jest umiarkowana. Sialanar nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (IACB V⁴) w leczeniu ciężkiego ślinotoku u dzieci od 3 lat i młodzieży.</p> <p>Lek został zatwierdzony do refundacji w aptekach pozaszpitalnych i do leczenia szpitalnego.</p>
SMC 2017	Objawowe leczenie ciężkiego ślinotoku (przewlekły ślinotok patologiczny) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępność glikopironium (Sialanar) stanowi licencjonowaną alternatywę dla istniejącego preparatu generycznego stosowanego poza warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, za niewielkim dodatkowym kosztem.</p>

³ Rzeczywista korzyść kliniczna (ACB) produktu leczniczego opiera się z jego korzyści, w szczególności na podstawie jego skuteczności klinicznej i ciężkości leczonej choroby. Komitet Przejrzystości HAS ocenia ACB, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca do objęcia produktu leczniczego finansowaniem publicznym.

⁴ Poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych (IACB) obejmuje poprawę kliniczną oferowaną przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Komitet Przejrzystości HAS ocenia IACB w skali od I (duża poprawa) do IV (niewielka). Ocena IACB równa V (odpowiednik "brak IACB") oznacza "brak poprawy klinicznej".

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017	Objawowe leczenie ciężkiego ślinotoku (przewlekły ślinotok patologiczny) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi	Natomiast na stronie agencji irlandzkiej NCPE[1] w okresie 07.03.2017-13.04.2017 przeprowadzono przyspieszoną ocenę leku Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu dotyczącym leczenia objawowego ciężkiego ślinotoku (przewlekłego patologicznego ślinienia się) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, w wyniku której przy wskazanej cenie zarekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny HTA. Po przeprowadzanej w czerwcu 2017 aktualizacji przyspieszonej oceny przedmiotowego leku, odstąpiono od wymagania przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej dla leku.*

Ponadto, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG⁵, procedura oceny produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu dotyczącym leczenia objawowego ciężkiego ślinotoku (przewlekłego patologicznego ślinienia się) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny).

⁵ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/glycopyrronium-bromide-sialanar/> (data dostępu: 18.09.2023 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Sialanar (bromek glikopironium) UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Sialanar (bromek glikopironium) w ramach dostępności w aptekach na receptę we wskazaniu: Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Ślinotok (hipersalacja, ang. sialorrhoea) to nadmierny wyciek śliny z ust spowodowany zaburzeniami połykania śliny. Ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. Ślinotok nie jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu jednak wiąże się z szeregiem problemów fizycznych, społecznych i psychologicznych, zarówno dla chorego jak i dla najbliższej rodziny.

Choroba najczęściej występuje u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10%-25%) i innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego waha się 1,5–3 na 1000 żywo urodzonych dzieci i zależy od statusu ekonomicznego kraju. Współczynnik chorobowości ciężkiej postaci ślinotoku wśród dzieci z porażeniem mózgowym wynosi 33%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wybrał brak leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 badanie porównujące wnioskowaną technologię z HIO (hioscyna) oraz 2 badania porównujące GLI (bromek glikopironium) z PLC. Wyniki porównań przeprowadzonych w badaniach włączonych do analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności bromku glikopironium względem braku leczenia oraz względem początkowych wartości w badaniach jednoramiennych.

Informacje zawarte w przeglądach systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy You 2012 oraz Sridharan 2018) świadczą o korzyści stosowania GLI u pacjentów ze ślinotokiem (we włączonych do przeglądu badaniach widoczna była redukcja ślinotoku po zastosowaniu GLI).

Główne ograniczenie analizy stanowił fakt, że badania włączone w ramach AKL wnioskodawcy były przeprowadzone z zastosowaniem innego produktu leczniczego – Cuvposa natomiast wnioskodawca przedstawił wyniki z raportu EMA EPAR 2016, w którym porównywano biodostępność/biorównoważność produktów leczniczych Sialanar i Cuvposa.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane raportowano ogółem wśród pacjentów stosujących GLI u 63,2% w badaniu Parr 2017, 100% w badaniu Zeller 2012a, 69,4% w badaniu Mier 2000 oraz u 89,1% w badaniu Zeller 2012b. W żadnym z przedstawionych badań nie odnotowano zgonów.

Działania niepożądane zostały uwzględnione w 2 badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy: badaniu Zeller 2012a oraz Zeller 2012b. W badaniu Zeller 2012a dotyczyły 75,0% chorych stosujących GLI oraz 38,9,9% chorych z ramienia placebo. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu Zeller 2012b działania niepożądane występowały u 46,7% pacjentów stosujących GLI.

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących GLI w badaniu Zeller 2012a. Z kolei w badaniu Zeller 2012b u 5,8% pacjentów stosujących GLI oraz 4,4% pacjentów w ciągu 30 dni od ostatniej dawki zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Wśród chorych nieleczonych uprzednio GLI zaobserwowano 11,9% ciężkich zdarzeń niepożądanych. U pacjentów stosujących wcześniej GLI ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 7,5% leczonych.

Według ChPL Sialanar do bardzo często występujących działań niepożądanych występujących po leczeniu GLI należały: zaburzenia psychiczne: drażliwość, zaburzenia serca: zaczerwienienie skóry, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niedrożność nosa, zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej, zaburzenia żołądka i jelit: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, wymioty oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy dla porównania GLI vs brak leczenia (PLC) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Sialanar (bromek glikopironium) w miejsce braku leczenia (placebo) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania GLI vs PLC wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku Sialanar (bromek glikopironium), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem aktywnego leczenia aktualnie refundowanego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem GLI w miejsce braku leczenia (PLC), [redacted]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, tj. dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLI we wnioskowanej populacji. W badaniach, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności GLI wykorzystanych w AE wnioskodawcy włączano szerszą populację niż wnioskowana (tj. pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi), a stosowaną interwencją był inny lek niż wnioskowana technologia (tj. produkt leczniczy Cuvposa), ale zawierający tą samą substancję czynną: bromek glikopironium.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy była niepewność związana z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy będą stosowali GLI w scenariuszu nowym.

Ograniczeniem oszacowania populacji była także niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z dziecięcym porażeniem mózgowym, u których występuje ciężki ślinotok, [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczone dane kliniczne dotyczące bromku glikopironium, ponadto dotyczą one innego produktu leczniczego opartego na tej samej substancji czynnej. Wskazano, iż dostępność glikopironium (lek Sialanar) stanowi licencjonowaną alternatywę dla istniejącego preparatu generycznego. W odnalezionych dokumentach nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Parr 2017	Parr JR et. al. 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 Apr;103(4):371-376.
Mier 2000	Mier RJ et. al. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Dec;154(12):1214-8
Reid 2019	Reid SM et. al. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Dev Med Child Neurol. 2020 Mar;62(3):346-353.
Zanon 2021	Zanon D et. al. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. Ital J Pediatr. 2021 Nov 6;47(1):222.
Zeller 2012a	Zeller RS et. al. 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. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15-23.
Zeller 2012b	Zeller R et. al. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:25-32.
Sridharan 2018	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhoea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Neurosci. 2018 May;51:12-17.
Reid 2012	Reid S.M., McCutcheon J., Reddihough D.S., Johnson H., <i>Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study.</i> Dev Med Child Neurol. 2012 Nov;54(11):1032-6.
You 2021	You P et. al. Anticholinergic treatment for sialorrhoea in children: A systematic review. Paediatr Child Health. 2021 Aug 27;27(2):82-87.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NHS 2017	Pharmacological Management of Hypersalivation in Children and Adults NHS Pan Mersey Area Prescribing Committee 2017
NHS 2020	Drooling (Sialorrhoea) in Children and Young People with Chronic Neurological Disorders Clinical Guideline V1.0. National Health Service 2020
Melo 2021	Melo B, Araújo R, Azevedo MJ, i in. Management of sialorrhoea in children. Pediatric Oncall Journal. 2021;18(3).
AWMF 2019	Steffen A., Jost W., Baumer T., i in. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. Journal of Neural Transmission 2019
AACPDM 2016	SIALORRHEA Bottom Line 'Evidence-Informed' Recommendations for Children/Youth with Cerebral Palsy who have Sialorrhoea L Glader September 2016, AACPD Care Pathways
NICE NG62	National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Guideline NG62, Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. Appendix G – Health Economics, January 2017
NICE ES5	National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Guideline ES5, Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide, 14 February 2017
NICE TA605	National Institute for Health and Clinical Excellence, Clostridium botulinum neurotoxin type A for treating chronic sialorrhoea [ID1150] – Committee Papers, 2019

Pozostałe publikacje

ChPL Sialanar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar (data ostatniej aktualizacji: 19.06.2023 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: 6.09.2023 r.)
Portal Medycyna Praktyczna	https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/252696,mozgowe-porazenie-dzieciece-przeglad-kliniczny
James 2022	James E et. al. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews; John Wiley & Sons. 2022;(5): 1465-1858.

- Parr 2012 Parr JR et. al. Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice. *Child: Care, Health and Development*. 2012;38(2):287–91.
- Eiland 2012 Eiland LS. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. *Clin Ther*. 2012;34(4):735–42.
- Tahmassebi 2003 Tahmassebi JF, Curzon MEJ. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(9):613–7.
- Parr 2014 Parr JR et. al. The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. *Trials*. 2014 Feb 17;15:60.
- 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
- GUS 2021 Ludność według płci i wieku - Stan w dniu 30 czerwca 2021 r. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05_k2.zip&sys=lud
- NFZ Łódź 2016 <https://www.nfz-lodz.pl/dlapacientow/nfz-blizej-pacjenta/7366-kampania-17-milionow-blizej-pacjentow-z-mozgowym-porazeniem-dzieciwym> (dostęp: 26.09.2023 r.)
- Obwieszczenie MZ z 30.08.2023 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>
- Chang 2012 Chang S.C., Lin C.K., Tung L.C., Chang N.Y., The association of drooling and health-related quality of life in children with cerebral palsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:599-604.
- Zanon 2021 Zanon D et. al. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. *Ital J Pediatr*. 2021 Nov 6;47(1):222.
- Zarządzenie leczenie szpitalne Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 sierpnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego 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, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Załącznik 2. Analiza efektywności 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, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony 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, [REDACTED]
Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna 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, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 18 września 2023 r.;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Sialanar (bromek glikopironium) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.0.17.2023.2.DPM.