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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Warszawa, 04.11.2025 r.

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Opracowanie wyników; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Kontrola jakości • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Spis treści

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIA	ang. *budget impact analysis* – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Zdrowia
CCA	ang. *cost-consequences analysis* – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. *cost-effectiveness analysis* – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. *cost-effectiveness acceptability curve* – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPRD	ang. *Clinical Practice Research Datalink* – Baza Danych Badań Praktyki Klinicznej
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. *defined daily dose* – dobowa dawka leku
DFS	ang. *drooling frequency scale* – skala częstości ślinienia się
DIS	ang. *drooling impact scale* – skala ślinotoku
DSFS	ang. *drooling severity and frequency scale* – skala ciężkości i częstości ślinienia się
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
DSS	ang. *drooling severity scale* - skala ciężkości ślinotoku
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-5L	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach ocenianych na 5-stopniowej skali
EQ-VAS	ang. *EuroQol Visual analogue scale* – europejski kwestionariusz oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
ES	ang. *Evidence Summary* – podsumowanie dowodów
GBP	ang. *British Pound* – funty brytyjskie
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	ang. *Gross Motor Function Classification System* – System klasyfikacji funkcji motoryki dużej
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	ang. *health related quality of life* – jakość życia związana ze zdrowiem
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. I*nterquartile Range* – rozstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
LYG	ang. *life years gained* – zyskane lata życia

Skrót	Rozwinięcie
mg	miligram
MIMS	ang. *Monthly Index of Medical Specialities* – Miesięczny indeks specjalizacji lekarskich
ml	mililitr
mTDS	ang. *modified Teacher Drooling Scale* – zmodyfikowana skala ślinotoku Teacher'a
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
N/A	ang. *Not applicable* – nie dotyczy
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	ang. *NICE Guideline* – Wytyczne Brytyjskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OBS	Okres obserwacji
OLSE	ang. *Open Label Study Extension* – otwarta faza przedłużenia badania klinicznego
PedsQL	ang. *Pediatric Quality of Life Inventory* – kwestionariusz do oceny jakości życia dzieci
PICO	ang. *population, intervention, comparison, outcome* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Q1	Pierwszy kwartyl
Q3	Trzeci kwartyl
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. *quality of life* – jakość życia
RSS	ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka
SD	ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe
SoC	ang. *standard of care* – standard leczenia
TA	ang. *Technology Appraisal* – ocena technologii medycznej
TDS	ang. *Teacher Drooling Scale* – skala ślinotoku Teacher'a
TSG	ang. *Thomas-Stonell and Greenberg scale* – Skala Thomasa-Stonella i Greenberga
USD	ang. *United State Dollar* – dolar amerykański
UW-QoL	ang. *University of Washington Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz jakości życia Uniwersytetu Waszyngtońskiego
VAT	ang. *value-added tax* – podatek od wartości dodanej

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia
WHOCC	ang. *World Health Organization Collaborating Centres* – Centra współpracujące ze Światową Organizacją Zdrowia
µg	mikrogram

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bromku glikopironium (Sialanar®, 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.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dzieci i młodzież, w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny), z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Przewlekłe ślinienie jest niewątpliwie jednym z głównych uniedogodnień życia codziennego dzieci i młodzieży z dziecięcym porażeniem mózgowym. Ślinotok silnie wpływa na jakość życia młodych chorych, narażając ich na stygmatyzację przez rówieśników oraz w znacznym stopniu obciąża ich opiekunów. Przewlekłe ślinienie się jest związane ponadto z ryzykiem wystąpienia wtórnych zakażeń bakteryjnych czy grzybiczych, kończąc na niebezpiecznej aspiracji śliny do płuc.

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

Brak preparatu odpowiedniego dla dzieci, dopuszczonego do leczenia ślinotoku, stanowi obecnie przeszkodę w skutecznym leczeniu tego zaburzenia.

[redacted] W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba, a **wybór komparatora ogranicza się do braku leczenia.**

Bromek glikopironium jako lek z grupy inhibitorów receptorów muskarynowych, odznaczający się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych. Stosowanie bromku glikopironium ma na celu redukcję ślinotoku, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie bromek glikopironium porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. brakiem leczenia.

Do oceny opłacalności stosowania bromku glikopironium względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życie skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej,* tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *SALIVA* (*Fayoux 2024*, *Fayoux 2025*), przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem oraz publikacji *Zanon 2021*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty monitorowania[1] oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W

[1] W niniejszej analizie, w ramieniu interwencji koszty monitorowania uwzględniają również koszty przepisania i wydania leku

związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 52-tygodniowym (ok. rocznym) horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GLI vs Brak leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	GLI	Brak leczenia	Wartość inkrementalna
[redacted]			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	236 569,85		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	237 002,55		
[redacted]			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania GLI z brakiem leczenia mają następujące parametry / scenariusze (w wersji z RSS):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Bromek glikopironium jest pierwszą terapią dedykowaną dzieciom i młodzieży, w wieku od 3 lat, z ciężką postacią ślinotoku i mózgowym porażeniem dziecięcym. W analizie wykazano, że wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo względem komparatora. Przy [redacted] braku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu bromku glikopironium zamiast komparatora (braku leczenia) są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 244 821 PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.

Zastosowanie bromku glikopironium związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz zmniejszenie ciężkości ślinotoku u chorych. [redacted]

Biorąc pod uwagę wagę i powszechność problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie bromku glikopironium z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Mając na uwadze racjonalizację

środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie bromku glikopironium u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiego ślinotoku u dzieci i młodzieży z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne 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.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA	• dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym,
INTERWENCJA	• bromek glikopironium (GLI),
KOMPARATOR	• brak leczenia,
WYNIKI	• koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN), • efekty zdrowotne mierzono za pomocą ▪ odpowiedzi na leczenie[2], ▪ lat życia skorygowanych o jakość.

[2] Zdefiniowanej jako poprawy o co najmniej 13,6 pkt w skali DIS, co stanowi minimalną istotnie kliniczną różnicę zgodnie z badaniem *SALIVA* (*Fayoux 2024*, *Fayoux 2025*) (rozdział 5.)

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla GLI względem braku leczenia w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania bromku glikopironium vs brak leczenia w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano 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.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w horyzoncie czasowym o długości 52 tygodni (rozdział 5.4.) W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 26 cyklom, co przekłada się na około 1-roczny horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni[3]).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Początkowy wiek populacji chorych w modelu odzwierciedla kohortę, stosującą bromek glikopironium, z badania klinicznego *SALIVA* (*Fayoux 2024, Fayoux 2025*), które obejmowało dzieci ze ślinotokiem i współistniejącymi przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi. Średni wiek wejściowy w modelu przyjęto jako równy 10,04 lat [Fayoux 2024] (w badaniu *Reid 2008* oraz *Zeller 2012b* średni wiek wynosił ok. 11 lat, w badaniu *Zeller 2012a* ok 10 lat). W analizie wrażliwości przetestowano alternatywny wiek wejściowy na podstawie badań: *Parr 2017* (ok. 5 lat) oraz *Zanon 2021* (ok 12 lat). W modelu uwzględniono także rozkład płci chorych w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności, a także wyjściową masę ciała chorych,

[3] Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny ((3*365+366)/4).

określoną dla uwzględnionego wyjściowego wieku i rozkładu płci zgodnie z *Danymi GUS – masa ciała* dotyczącymi populacji ogólnej Polski w 2019 roku, w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wyjściowy	10,04	*Fayoux 2024*
Odsetek płci żeńskiej	48,3%	*Fayoux 2024*
Wyjściowa masa ciała (kg)	36,8	*Dane GUS – masa ciała*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4 [redacted]

[redacted]

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. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. [redacted]

Rysunek 1.

[redacted]

Rysunek 2.

[redacted]

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[redacted]

5.2.1. Przejścia między stanami ciężkości ślinotoku

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości ślinotoku w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone w wariancie podstawowym na podstawie wyników badania klinicznego *SALIVA* (publikacje *Fayoux 2024, Fayoux 2025*) i publikacji *Zanon 2021* oraz przyjętych założeń.

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Fayoux 2024/Fayoux 2025

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego mediana zmiany całkowitego wyniku w skali DIS od wartości początkowej do 84. dnia zmniejszyła się o 29,5 pkt. wśród chorych leczonych GLI oraz o 1 pkt. w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 2.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Wynik w skali DIS [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-25 (-43; -0,5)**	44	-2 (-21; 1)***	43	TAK p<0,01
	84. dzień		-29,5 (-44,5; 0)**	44	-1 (-16; 5)^	43	TAK p<0,001

*istotność statystyczna; p-wartość wskazana przez autorów publikacji
**zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako istotna statystycznie (p<0,001)
***zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako istotna statystycznie (p<0,01)
^zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako istotna statystycznie (p=0,01)

Podczas 36-tygodniowego okresu mediana (Q1; Q3) zmiany łącznego wyniku względem wartości początkowych zmniejszyła się o 39 pkt., co było wynikiem istotnym statystycznie i potwierdziło wyniki otrzymane w badaniu głównym.

W grupie uczestników, którzy początkowo otrzymywali PLC, a następnie otrzymali GLI w fazie *SALIVA OLSE*, mediana zmiany całkowitego wyniku DIS między dniem 84. a 252. zmniejszyła

się o 18 pkt. Tym samym dane z okresu obserwacji od 12. do 36. tygodnia dla chorych z grupy kontrolnej badania *SALIVA* są nieodpowiednie do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.

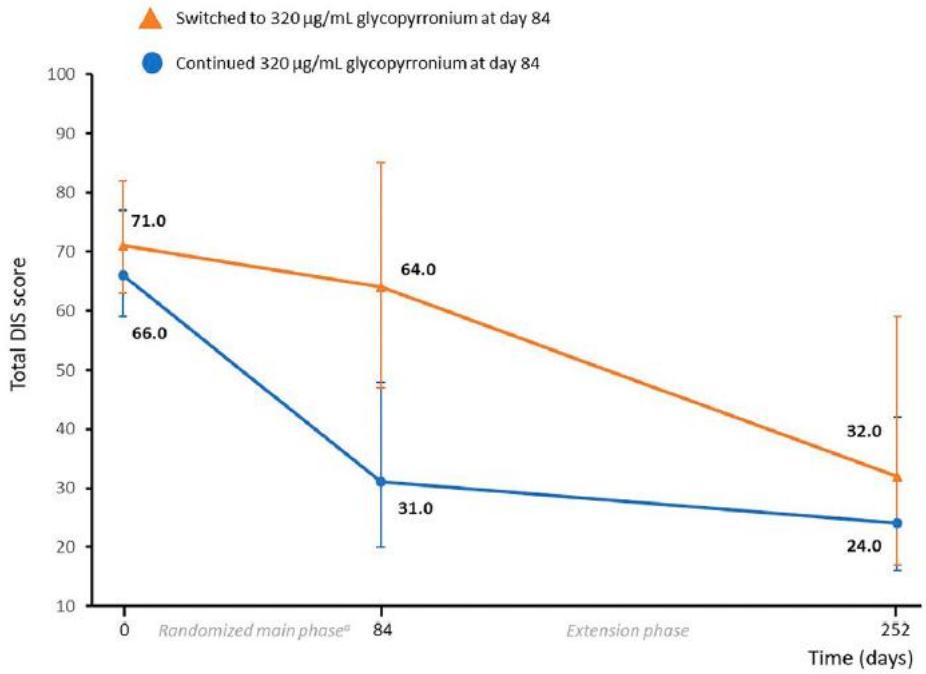
Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 3.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej – przedłużenie badania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC → GLI	
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N
Wynik w skali DIS [pkt]						
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-39,0 (-51,0; -21,0)*	37	-34,0 (-47,0; -16,0)*	37
		Zmiana względem 84. dnia	-2,0 (-12,0; 0)**	37	-18,0 (-44,0; -5,0)*	37

*zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako istotna statystycznie (p<0,001)
**zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako istotna statystycznie (p=0,005)

Rysunek 3.
Mediana (Q1; Q3) wyników w skali DIS w czasie trwania badania – przedłużenie badania



Wyższe wyniki w skali DIS wskazują na większe nasilenie objawów i większy wpływ na jakość życia.
Źródło: *Fayoux 2025*

W modelowaniu ekonomicznym uwzględniono odpowiedź na leczenie definiowaną jako poprawę w skali DIS ≥13,6 punktu.

Istotnie większy odsetek chorych otrzymujących GLI spełniał kryteria odpowiedzi klinicznej (poprawa w skali DIS ≥13,6 punktu) zarówno w 28. dniu (odpowiednio 61,4% vs 27,9%), jak i w 84. dniu (63,6% i 34,9%). Istotną statystycznie różnicę w grupie chorych leczonych GLI względem PLC raportowano również w odniesieniu do dobrej odpowiedzi (poprawa ≥28 punktów).

W 84. dniu terapii GLI dobrą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 52,3% chorych. Różnice te pozostały znamienne statystycznie również po uwzględnieniu wartości początkowej w skali DIS (p < 0,01).

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 4.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie według skali DIS							
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Chorzy z odpowiedzią na leczenie	27 (61,4)	44	12 (27,9)	43	TAK p<0,01
	84. dzień		28 (63,6)	44	15 (34,9)	43	TAK p<0,01
	28. dzień	Chorzy z dobrą odpowiedzią na leczenie	20 (45,5)	44	8 (18,6)	43	TAK p<0,01
	84. dzień		23 (52,3)	44	7 (16,3)	43	TAK p<0,001

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

Powyższe wyniki zostały potwierdzone w przedłużeniu badania *SALIVA OLSE*: u ok. 81% dzieci zaobserwowano odpowiedź na leczenie, natomiast u ok. 70% dzieci odnotowano dobrą odpowiedź w 252. dniu badania. Kontynuacja leczenia od dnia 84. do 252. umożliwiła dalszą poprawę kliniczną o co najmniej 13,6 pkt. u 21,6% chorych i o co najmniej 28 pkt. u ok. 3% chorych.

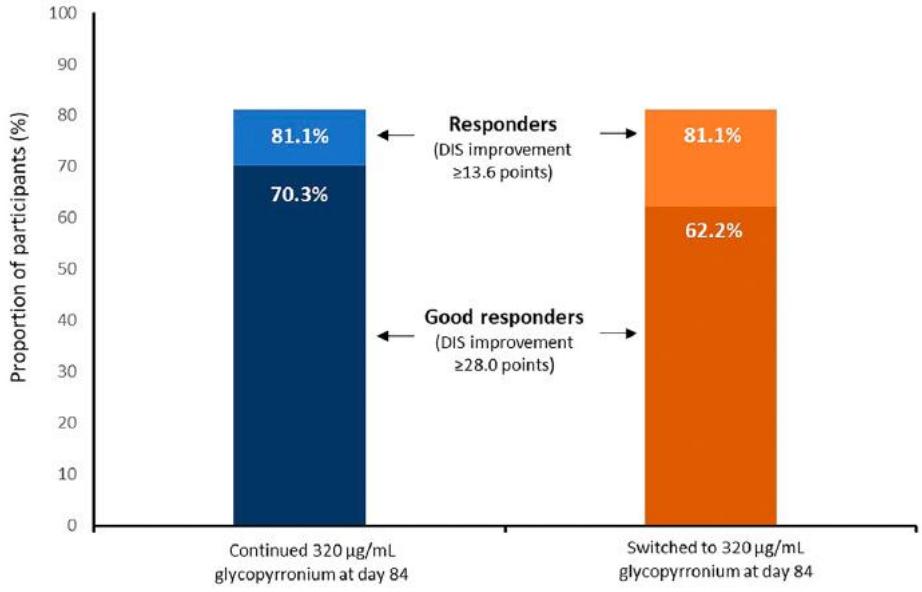
W przypadku chorych, którzy przeszli z leczenia PLC na leczenie GLI u ok. 60% dzieci zaobserwowano odpowiedź na leczenie, natomiast u ok. 38% dzieci – dobrą odpowiedź na leczenie.

W poniższej tabeli oraz na wykresie przedstawiono dane.

Tabela 5.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS – przedłużenie badania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		GLI		PLC → GLI	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie według skali DIS							
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252. dzień	Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 252. dniu	Względem wartości początkowych	30 (81,1)	37	30 (81,1)	37
			Względem 84. dnia	8 (21,6)	37	22 (59,5)	37
		Chorzy z dobrą odpowiedzią na leczenie w 252. dniu	Względem wartości początkowych	26 (70,3)	37	23 (62,2)	37
			Względem 84. dnia	1 (2,7)	37	14 (37,8)	37

Rysunek 4.
Odsetek chorych z odpowiedzią i dobrą odpowiedzią w 252. dniu – przedłużenie badania



Źródło: *Fayoux 2025*

W modelowaniu ekonomicznym uwzględniono odsetki chorych odpowiadających na leczenie w okresie obserwacji 28 dni, 84 dni oraz 252 dni. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione dane.

Tabela 6.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS (poprawa o co najmniej 13,6 pkt w skali DIS (minimalna istotna klinicznie różnica))

Dzień	Odsetek odpowiadających - ramię GLI	Odsetek odpowiadających - ramię PLC
28	61,36%	27,91%
84	63,64%	34,88%
252	81,08%	N/A

Należy podkreślić, iż w badaniu *SALIVA* chorzy stosowali również leczenie wspomagające - 74,7% chorych stosowało fizjoterapię. a wśród nich: 36,9% fizjoterapię oromotoryczną, 76,9% terapię logopedyczną, a 35,4% – stymulację sensoryczną. [redacted] W związku z powyższym uwzględnienie efektywności klinicznej – ramię PLC dla uwzględnionego w niniejszej analizie komparatora, którym jest brak leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym.

Zanon 2021

W badaniu *Zanon 2021* chorzy (n=21) byli leczeni roztworem glikopironium przez czas nieokreślony, najczęściej do momentu przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Chorzy w momencie rozpoczęcia badania oraz na zakończenie badania (średnio po 14,3 miesiącach stosowania GLI) byli ankietowani m.in. za pomocą kwestionariuszy DSS oraz DFS. Wyniki kliniczne przed oraz w trakcie leczenia zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zanon 2021 – dane jednostkowe chorych dotyczące punktacji DSS i DFS przed i w trakcie stosowania GLI

Pacjent	Obfitość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (*drooling severity scale*)			Częstość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (*drooling frequency scale*)		
	Przed	W trakcie	Różnica	Przed	W trakcie	Różnica
1	5	2	3	4	2	2
2	4	3	1	4	3	1
3	5	3	2	4	4	0
4	4	3	1	3	2	1
5	5	2	3	4	2	2
6	5	4	1	4	4	0
7	4	2	2	4	2	2
8	5	4	1	4	3	1
9	5	5	0	4	4	0

Pacjent	Obfitość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (*drooling severity scale*)			Częstość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (*drooling frequency scale*)		
	Przed	W trakcie	Różnica	Przed	W trakcie	Różnica
10	4	2	2	3	2	1
11	1	1	0	2	2	0
12	5	5	0	4	4	0
13	5	2	3	4	2	2
14	5	5	0	4	4	0
15	4	3	1	4	2	2
16	3	3	0	3	3	0
17	4	4	0	3	3	0
18	3	2	1	3	3	0
19	5	5	0	4	4	0
20	5	1	4	4	1	3
21	3	2	1	3	3	0
średnia	4,24	3,00	1,24	3,62	2,81	0,81

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 9.

[redacted]

Tabela 10.

[redacted]

[redacted]

Szczegóły dotyczące modelowania na podstawie innych dostępnych badań, uwzględnione w analizie scenariuszy, przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 11.

[redacted]

[redacted]

[7] [redacted]

[redacted]

5.2.1. Przerwanie leczenia

[redacted]

[redacted]

Tabela 12.
[redacted]

5.2.2. Śmiertelność

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku z podziałem na płeć, przyjęte na podstawie tablic trwania życia w 2024 roku [Tablice trwania życia 2024], które zostały uwzględnione w niniejszej analizie jako śmiertelność podstawowa.

Tabela 13.
Śmiertelność podstawowa uwzględniona w analizie, *Tablice trwania życia 2024*

Wiek	Roczne prawdopodobieństwa zgonu		
	Mężczyzn	Kobiet	Dla rozkładu płci przyjętego w analizie
3	0,00016	0,00014	0,00015
4	0,00013	0,00011	0,00012
5	0,00011	0,00008	0,00010
6	0,00010	0,00007	0,00009
7	0,00010	0,00006	0,00008
8	0,00010	0,00006	0,00008
9	0,00010	0,00007	0,00009
10	0,00011	0,00007	0,00009
11	0,00012	0,00008	0,00010
12	0,00014	0,00010	0,00012
13	0,00016	0,00012	0,00014
14	0,00020	0,00014	0,00017

Wiek	Roczne prawdopodobieństwa zgonu		
	Mężczyzn	Kobiet	Dla rozkładu płci przyjętego w analizie
15	0,00024	0,00016	0,00020
16	0,00031	0,00019	0,00025
17	0,00039	0,00022	0,00031
18	0,00048	0,00024	0,00036

Zarówno w *Analizie klinicznej* jak i badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonej śmiertelności w przypadku chorych stosujących bromek glikopironium. Zatem w wariancie podstawowym jako przyczynę zgonu przyjęto wyłącznie śmiertelność podstawową, zależną od wieku, wśród wszystkich modelowanych chorych.

Zgodnie z danymi GUS, w populacji Polski w wieku do 18 lat przypadki zgonów z powodu porażenia mózgowego dominowały wśród zgonów z powodu zaburzeń neurologicznych [Tablice przyczyn zgonów 2021]. Niemniej jednak śmiertelność z powodu zaburzeń neurologicznych zwiększa się wraz z wiekiem i w grupie osób do 18 roku życia dotyczy niewielkiej liczby przypadków. W związku z powyższym, jak również ze względu na uwzględnienie w niniejszej analizie rocznego horyzontu czasowego, w wariancie podstawowym przyjęto, iż mózgowe porażenie dziecięce, które dotyczy przyjętej populacji docelowej, nie wpływa znacząco na śmiertelność.

Natomiast w analizie scenariuszy testowano wariant, w którym oprócz śmiertelności podstawowej uwzględniono śmiertelność związaną z porażeniem mózgowym. [redacted] Oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu w przypadku chorego z porażeniem mózgowym w zależności od wieku przedstawiono w poniższej tabeli.

[8] kod ICD-10: G80.9

Tabela 14.
Oszacowanie śmiertelności chorych na porażenie mózgowe, uwzględnione w analizie scenariuszy

[redacted]

Ze względu na to, że nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających zwiększenie śmiertelności ze względu na występowanie ślinotoku, w niniejszej analizie nie przyjmowano różnej śmiertelności w przypadku chorych w różnych stanach zdrowia. Zatem prawdopodobieństwo przejścia do stanu *zgon* z dowolnego stanu (innego niż *zgon*) zależy wyłącznie od wieku chorego.

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*s) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

JAKOŚĆ ŻYCIA W STANACH ZDROWIA

Wartości jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie publikacji *NICE TA605* oraz *NICE NG62.* W analizie wrażliwości wykorzystano wartości jakości życia prezentowane w badaniu SIAXI (wariant dla wartości przy zastosowaniu analizy *Makino 2020*) oraz *Chang 2012*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

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. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły tego mapowania.

Tabela 15.
Mapowanie skali TSG do DSFS przedstawione w publikacji NICE TA605

Wynik TSG	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia	Częstotliwość odpowiadająca opisanemu ślinieniu	Ciężkość odpowiadająca opisanemu ślinieniu	Wynik DSFS (częstotliwość + ciężkość)
1	Suchy: nigdy się nie ślini	2	1	3
2	Łagodne: tylko wargi są mokre; od czasu do czasu	2	2	4
3	Łagodne: tylko wargi są mokre; często	3	2	5
4	Umiarkowane: mokro na wargach i brodzie; od czasu do czasu	2	3	5
5	Umiarkowany: mokro na wargach i brodzie; często	3	3	6

Wynik TSG	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia	Częstotliwość odpowiadająca opisanemu ślinieniu	Ciężkość odpowiadająca opisanemu ślinieniu	Wynik DSFS (częstotliwość + ciężkość)
6	Poważny: ślini się do stopnia, w którym ubranie staje się wilgotne; sporadycznie	2	4	6
7	Poważny: ślini się do tego stopnia, że odzież staje się wilgotna; często	3	4	7
8	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; sporadycznie	2	5	7
9	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; często	3	5	8

Następnie, bazując na tym, że każdej wartości TSG przypisana jest jakość życia, zgodna ze wzorem $\mathrm{QoL(TSG)} = 0{,}525 - 0{,}025 \times \mathrm{TSG}$, do uzyskanych wartości jakości życia dla skali DSFS przeprowadzono regresję liniową. Otrzymano zależność:

$$QoL(DSFS) = -0{,}0425 \times DSFS + 0{,}6408,$$

na podstawie której oszacowano wartości jakości życia w stanach zdrowia (jako wartość jakości życia dla środka przedziału DSFS w danym stanie zdrowia). Wartości te wykorzystano w wariancie podstawowym niniejszej analizy (Tabela 16). [redacted]

Tabela 16.
Wartości jakości życia przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Analiza podstawowa		
[redacted]	0,3008	*NICE TA605, NICE NG62*
	0,4283	
	0,5346	
	0,3008	Założenie
[redacted]		

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
[redacted]		

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 26.).

JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA Z WYSTĘPOWANIEM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Stosowanie bromku glikopironium związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych, które mogą wpływać na pogorszenie jakości życia chorych. Jednakże w niniejszej analizie założono, że chory stosuje GLI w porozumieniu z lekarzem prowadzącym, który powinien, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, decydować o kontynuacji stosowania leku wyłącznie, jeżeli korzyści ze stosowania GLI przewyższają niekorzyści ze zdarzeń niepożądanych. Na tej podstawie określono, że zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych powinno być (zazwyczaj) znacznie mniejsze niż różnica wartości jakości życia między stanem [redacted]

Z uwagi na to, że nie odnaleziono źródeł, z których można by przyjąć wartości dla takiej obniżki, przyjęto brak zmniejszenia jakości życia związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (innych niż zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w niniejszej analizie założono przejście chorego [redacted] a więc do stanu, w którym jakość życia jest najmniejsza ze wszystkich stanów (poza stanem *zgon*). Uznano zatem, że dodatkowa obniżka ze względu na występowanie tych zdarzeń powinna być pominięta w kontekście pozostania chorego w stanie zdrowia o tak niskiej jakości życia aż do śmierci (w ramieniu braku leczenia, w którym chory również nie stosuje bromku glikopironium, rozpatrywana jest tendencja prowadząca do polepszenia się stanu części chorych, natomiast w opisywanym stanie [redacted] chorzy nie mogą już przejść do stanu o większej wartości jakości życia).

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Baza CPRD (ang. *Clinical Practice Research Datalink)* jest największą i najbardziej wszechstronną bazą danych dotyczącą historii medycznych chorych na świecie i zawiera m.in. podział na epizody leczenia wraz z ich długością, jak również szczegółowe informacje na temat rozpoznania i leczenia wielu chorób. Stanowi ona złoty standard wśród baz danych w Wielkiej Brytanii. [redacted]

[redacted]

9 [redacted]

W badaniu klinicznym *SALIVA,* z uwzględnieniem fazy przedłużenia badania, okres obserwacji chorych wyniósł 36 tygodni. Maksymalna długość czasu leczenia chorych GLI jest zatem porównywalna z innymi odnalezionymi źródłami danych dotyczących długości terapii.

W analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na tyle długi, aby zdecydowana większość chorych w ramieniu GLI przestała stosować bromek glikopironium ([redacted]), lecz również nie przesadnie długi, aby modelowana efektywność kliniczna, uwzględniona w badaniach klinicznych do 8 tygodnia, była wiarygodna. Zatem przyjęcie około rocznego, 52-tygodniowego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnej dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości, wydaje się uzasadnione.

Ponadto w analizie ekonomicznej, dotyczącej ślinotoku u dorosłych chorych z zaburzeniami neurologicznymi, przedstawionej w *NICE TA605*, testowano zarówno krótki (6 miesięcy) jak i dożywotni horyzont czasowy (40 lat). Wyniki analizy (wartość współczynnika ICUR dla porównania GLI z brakiem leczenia) w obu wariantach były podobne (rozdział 14.), co może świadczyć o tym, że w przypadku populacji dziecięcej opłacalność kosztowa bromku glikopironium również nie zmienia się w przypadku przyjęcia dłuższego horyzontu czasowego.

W wynikach badania *Zanon 2021* podano podział na długość leczenia pacjentów stosujących bromek glikopironium: terapia krótkoterminowa (≤12 miesięcy; 13 pacjentów), średnioterminowa (13–24 miesięcy; 3 pacjentów) i długotrwała (≥25 miesięcy; 5 pacjentów). Średnia długość terapii wynosiła 14,3 miesiąca (SD = 13,4 miesiąca), przy czym minimalny czas trwania wynosił 2 tygodnie, a maksymalny 36 miesięcy. Warto zauważyć, że 13/21 (61,9%) pacjentów przestała stosować bromek glikopironium w pierwszych 52-tygodniach (przyjęty horyzont czasowy w niniejszej analizie) od rozpoczęcia leczenia.

5.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, związanego z chorobą, w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zaburzeń neurologicznych – mózgowego porażenia dziecięcego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 17.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 17.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty leczenia zaburzeń neurologicznych – mózgowe porażenie dziecięce	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Sialanar®, badania *SALIVA*

(*Fayoux 2024, Fayoux 2025*) badań *Zanon 2021*[redacted], *Danych GUS – masa ciała*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* za 2025 rok.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej wnioskowanej prezentacji leku.

6.1.1. Dawkowanie leku

BROMEK GLIKOPIRONIUM

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sialanar®* określono, że w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi bromek glikopironium podawany jest w dawce zależnej od masy ciała chorego. Dawka powinna być zwiększana co 7 dni o 1 poziom, zgodnie z poniższą tabelą, aż do osiągnięcia maksymalnej indywidualnej dawki (poziom 5) po 4 tygodniach terapii lub później. W procesie ustalania dawki należy brać pod uwagę zrównoważenie stosunku skuteczności produktu do działań niepożądanych.

Tabela 18.
Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od masy ciała i poziomu dawkowania, podane w ChPL Sialanar®

Masa ciała chorych (kg)		Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
Od	Do	poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
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

Masa ciała chorych (kg)		Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
Od	**Do**	**poziom 1**	**poziom 2**	**poziom 3**	**poziom 4**	**poziom 5**
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		1,4	2,8	4,2	5,6	6

*Każdy ml roztworu zawiera 0,4 mg bromku glikopironium, co odpowiada 0,32 mg glikopironium (GLI)

Na podstawie zaleceń WHO [WHOCC] przyjęto, że DDD bromku glikopironium wynosi 3 mg (co odpowiada przyjmowaniu leku 3 razy dziennie w pojedynczej dawce 2,5 ml). Na podstawie *Danych GUS – masa ciała* (Tabela 19.) oszacowano zależność między średnią masą ciała a wiekiem, wśród dzieci w wieku od 3 do 14 lat w 2019 roku w Polsce.

Tabela 19.
Średnia masa ciała dzieci w wieku 3-14 lat w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała (kg)		
	ogółem	**chłopcy**	**dziewczynki**
3 lata	16,3	16,4	16,1
4 lata	18,1	18,0	18,3
5 lat	20,1	20,6	19,6
6 lat	23,3	23,6	23,1
7 lat	26,4	27,3	25,5
8 lat	29,8	30,3	29,3
9 lat	32,7	33,4	31,8
10 lat	36,8	36,7	36,9
11 lat	41,8	42,3	41,3
12 lat	46,0	45,9	46,2
13 lat	51,7	54,1	49,1
14 lat	55,1	56,0	54,0

Następnie na podstawie średniej masy ciała chłopców i dziewczynek w danym wieku, ważonej rozkładem płci przyjętym w niniejszej analizie, dzieciom w odpowiednim wieku przypisano odpowiedni schemat dawkowania. Schematy te przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką zaznaczono schemat dotyczący chorych w wieku wyjściowym (analiza podstawowa).

Tabela 20.
Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od wieku i poziomu dawkowania, uwzględnione w analizie podstawowej

Wiek	Średnia masa ciała chorych (kg)	Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
		poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
3	16,31	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00
4	18,09	0,80	1,60	2,40	3,20	4,00
5	20,28	0,80	1,60	2,40	3,20	4,00
6	23,44	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
7	26,73	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
8	29,98	1,20	2,40	3,60	4,80	6,00
9	32,89	1,20	2,40	3,60	4,80	6,00
10	**36,76**	**1,40**	**2,80**	**4,20**	**5,60**	**6,00**
11	41,98	1,60	3,20	4,80	6,00	6,00
12	45,99	1,80	3,60	5,40	6,00	6,00
13	52,52	2,00	4,00	6,00	6,00	6,00
14	55,37	2,00	4,00	6,00	6,00	6,00

*Każdy ml roztworu zawiera 0,4 mg bromku glikopironium, co odpowiada 0,32 mg glikopironium (GLI)

W analizie wrażliwości testowano również schemat dawkowania, w którym przyjęto równomierny rozkład chorych w wieku od 3 do 17 lat. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione średnie dawkowanie GLI (niezależne od wieku wejściowego chorych do modelu).

Tabela 21.
Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od wieku i poziomu dawkowania, uwzględnione w analizie wrażliwości

Wiek	Średnia masa ciała chorych (kg)	Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
		poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
3	16,31	0,6	1,2	1,8	2,4	3
4	18,09	0,8	1,6	2,4	3,2	4
5	20,28	0,8	1,6	2,4	3,2	4
6	23,44	1	2	3	4	5
7	26,73	1	2	3	4	5
8	29,98	1,2	2,4	3,6	4,8	6
9	32,89	1,2	2,4	3,6	4,8	6
10	36,76	1,4	2,8	4,2	5,6	6
11	41,98	1,6	3,2	4,8	6	6
12	45,99	1,8	3,6	5,4	6	6

Wiek	Średnia masa ciała chorych (kg)	Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
		poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
13	52,52	2	4	6	6	6
14	55,37	2	4	6	6	6
15	55,37>=	2	4	6	6	6
16	55,37>=	2	4	6	6	6
17	55,37>=	2	4	6	6	6
średnia	n/d	**1,43**	**2,85**	**4,28**	**4,93**	**5,40**

*Każdy ml roztworu zawiera 0,4 mg bromku glikopironium, co odpowiada 0,32 mg glikopironium (GLI)

W analizie wrażliwości testowano również scenariusz dawkowania uwzględniający przyjęcie średniej dawki GLI (Tabela 21.), ważonej udziałem poszczególnych dawek [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę], przez cały horyzont czasowy analizy [redacted]. Szczegółowe oszacowania wariantów dawkowania znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym będącym integralną częścią niniejszego raportu.

W analizie wrażliwości przetestowano również alternatywne wysokości dawek ze względu na przyjęcie alternatywnych wartości wieku wyjściowego. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 7. (Tabela 26.).

6.1.2. Ceny leków

BROMEK GLIKOPIRONIUM

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

[redacted]

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku.

[redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 22.).

Tabela 22.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[redacted]

BRAK LECZENIA

Jako iż technologię opcjonalną stanowi brak leczenia, w ramieniu komparatora konserwatywnie nie naliczano kosztów.

6.1.3. Zestawienie kosztów leku

W oparciu o dawkowanie (dla poziomu 5), cen leku oraz proponowanych warunków RSS wyznaczono koszt jednostkowy leku w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[redacted]

6.2. Koszty monitorowania

W ramieniu wnioskowanej technologii uwzględniono dodatkowo koszty monitorowania chorych. W okresie dostosowywania dawki uwzględniono częstość monitorowania co 14 dni, a następnie co 28 dni. Przyjęto, iż monitorowanie chorych będzie rozliczane na podstawie

świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt (w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej) zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 129,36 PLN. Założono, iż koszty monitorowania uwzględniają również koszty przepisania i wydania leku. Natomiast samo podanie wnioskowanej technologii nie generuje dodatkowego kosztu dla systemu, gdyż lek Sialanar® stosowany jest w postaci roztworu i przyjmowany wyłącznie w postaci doustnej, ponadto lek ten może być podawany przez chorego lub rodzica chorego po zapoznaniu się z instrukcją zawartą w ulotce.

6.3. Koszty leczenia działań niepożądanych

CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Częstości uwzględnionych w analizie działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie podstawowej uwzględniono działania niepożądane na podstawie publikacji *Fayoux 2024*. Koszt leczenia działań niepożądanych konserwatywnie uwzględniono wyłącznie w ramieniu interwencji.

Tabela 24.
Częstości występowania działań niepożądanych (Fayoux 2024)

Działanie niepożądane	Liczba chorych		Prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego	
	W ramieniu interwencji w badaniu	U których wystąpiło działanie niepożądane	W okresie 12 tygodniu	W cyklu
Suchość w ustach	44	3	6,8%	**1,17%**
Utrudnione oddawanie moczu		1	2,3%	**0,38%**
Suchość i zaczerwienienie skóry		1	2,3%	**0,38%**
Zaparcia		9	20,5%	**3,74%**
Wymioty		3	6,8%	**1,17%**
Biegunka		1	2,3%	**0,38%**
Drażliwość		2	4,5%	**0,77%**

Szczegóły dotyczące oszacowania powyższych wartości zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

KOSZTY JEDNOSTKOWE LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych oszacowano biorąc pod uwagę wycenę świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt (w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej) zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 129,36 PLN.

Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w cyklu oraz jednostkowy koszt ich leczenia oszacowano koszt leczenia działań niepożądanych na cykl, który wynosi 10,35 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

6.4. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają w stanie [redacted] (pozostają na aktywnej terapii, przy dawce maksymalnej GLI 6 ml 3 razy na dobę).

Tabela 25.
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

[redacted]

[redacted]

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 27.
Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

[redacted]

Tabela 28.
Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

[redacted]

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 29.
Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	GLI vs Brak leczenia	GLI vs Brak leczenia
	bez RSS	z RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (PLN/QALY)	236 569,85	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 30.
Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	GLI vs Brak leczenia	GLI vs Brak leczenia
	bez RSS	z RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (PLN/QALY)	237 002,55	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. e*xtreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 31. – Tabela 34.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany długości horyzontu czasowego analizy[10]).

9.1. Analiza wartości skrajnych / scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

[10] przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 31.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 32.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS

[redacted]

ICUR (PLN/QALY)
236 569,85
368 011,08
236 570,28
236 569,42
158 899,06
243 001,54
300 250,83
144 660,86

[redacted]

[redacted]	ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
[redacted]	142 100,47	[redacted]
[redacted]	186 767,96	[redacted]
[redacted]	166 360,10	[redacted]
[redacted]	260 877,26	[redacted]
[redacted]	231 382,30	[redacted]
[redacted]	263 659,18	[redacted]

[redacted]	ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
[redacted]	189 159,46	[redacted]
[redacted]	170 201,58	[redacted]
[redacted]	278 715,71	[redacted]
[redacted]	116 984,17	[redacted]
[redacted]	236 985,80	[redacted]
[redacted]	216 242,18	[redacted]

ICUR (PLN/QALY)
196 100,26
236 786,94
237 111,20
237 132,46

Tabela 33.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej w wersji z RSS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 34.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS

[redacted]

ICUR (PLN/QALY)
237 002,55
368 684,38
237 002,97
237 002,11
159 181,63
243 446,66
300 800,00
144 925,45

[redacted]

[redacted]	ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
[redacted]	142 358,69	[redacted]
[redacted]	187 108,68	[redacted]
[redacted]	166 662,21	[redacted]
[redacted]	261 355,33	[redacted]
[redacted]	231 815,00	[redacted]
[redacted]	264 140,69	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	189 504,49	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	170 511,98	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	279 225,49	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	117 198,14	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	237 419,25	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	216 635,58	[redacted]

ICUR (PLN/QALY)
196 454,73
237 219,63
237 543,89
237 565,15

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[redacted]

Wartości przyjmowane przez wymienione parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych w praktyce.

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[redacted]

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora

w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wersji z RSS i bez RSS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36.

[redacted]

Tabela 37.

[redacted]

Tabela 38.

[redacted]

Tabela 39.

[redacted]

[redacted]

10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. [redacted]

Rysunek 5.

[redacted]

[redacted]

Rysunek 6.

[redacted]

[redacted]

Rysunek 7.

[redacted]

[redacted]

Rysunek 8.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rysunek 9.

[redacted]

Rysunek 10.

[redacted]

Rysunek 11.

[redacted]

Rysunek 12.

[redacted]

11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. 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 wynikach całkowitych kosztów różniących / QALY). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

[redacted]

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku[11] odnaleziono 6 analiz ekonomicznych [*CADTH 2020*, *Langham 2017, Makino 2020, NICE TA605, NICE ES5* oraz *NICE NG62*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.; Tabela 40. i Tabela 41.).

CADTH 2020

Przedstawiona w *CADTH 2020* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. Wyniki, zarówno analizy pierwotnej jak i reanalizy, w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności (względem braku leczenia) są rozbieżne z wynikami niniejszego opracowania, (wskazują na nieopłacalność GLI) co może wynikać z przyjęcia krótszego horyzontu czasowego, w czasie którego przewaga efektywności klinicznej bromku glikopironium mogła nie zostać uwydatniona (w analizie pierwotnej uzyskano ponad 4-krotnie mniejszą wartość inkrementalną QALY, w porównaniu z niniejszą analizą). W analizie zostały uwzględnione te same kategorie kosztowe i wyniki zdrowotne.

W odnalezionej analizie ekonomicznej (pierwotna analiza) modelowanie kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono w krótkim, 24-tygodniowym, horyzoncie czasowym. Wykorzystano w niej badania kliniczne, zawarte również w niniejszej analizie, na podstawie których określono wartości jakości życia w przyjętych stanach zdrowia.

Rozbieżności w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy (pierwotnej) opisanej w *CADTH 2020* obejmują: zastosowanie modelu Markowa (zamiast modelu drzewa decyzyjnego z jednym punktem przejściowym po 2. tygodniu leczenia[12]), zastosowanie skali DSFS (zamiast mTDS[12]) jako głównej skali określającej stan ślinotoku

[11] Włączono również publikacje dla szerszej populacji chorych - dorośli
[12] Zastosowanie modelu drzewa decyzyjnego, wykorzystanie skali mTDS oraz brak wyceny zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI zostało skrytykowane w reanalizie *CADTH 2020*

chorych, wyceniania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku glikopironium[12].

Powyższe rozbieżności wynikają z faktu, że wskazane elementy analizy pierwotnej zawarte w dokumencie *CADTH 2020* zostały skrytykowane przez grupę CADTH w reanalizie. W związku z powyższym podejście przyjęte w niniejszej analizie jest bliższe temu opisanemu w reanalizie *CADTH 2020*. Ponadto w reanalizie założono, że masa ciała chorych nie jest równa wartości średniej dla populacji ogólnej dzieci w danym wieku.

NICE TA605

Przedstawiona w *NICE TA605* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. W analizie zostały uwzględnione te same wyniki zdrowotne i podobne kategorie kosztowe. Odnaleziona analiza potwierdza zasadność: wykorzystania modelu Markowa ze stanami opartymi o wynik w skali DSFS, mapowania jakości życia określonych dla wartości w skali mTDS do wartości w skali DSFS oraz przyjęcia braku zależności między stosowaniem GLI a śmiertelnością.

Rozbieżności w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *NICE TA605* obejmują: wybór komparatora (brak leczenia zamiast leku Xeomin - toksyna botulinowa typu A), wiek wyjściowy populacji docelowej (populacja dzieci zamiast populacji dorosłych), długość horyzontu czasowego (około 1 rok zamiast 10 lat), wyjściowy rozkład stanów zdrowia (wszyscy chorzy w stanie [redacted] zamiast rozkładu wyjściowego z badania SIAXI) oraz wycenianie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku glikopironium. Modelowanie wyników zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym w analizie *NICE TA605* wynika z przyjęcia uproszczonej efektywności klinicznej GLI (o 25% mniejszej niż dla toksyny botulinowej typu A). Brak wyceny zdarzeń niepożądanych jest natomiast konserwatywnym założeniem ze względu na to, że toksyna botulinowa typu A powoduje mniej działań niepożądanych niż bromek glikopironium.

NICE NG62

Przedstawiona w *NICE NG62* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. Wyniki analizy w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności (względem braku leczenia) są rozbieżne z wynikami niniejszego opracowania, co może wynikać z przyjętego niższego progu opłacalności (20 000 GBP/QALY; około 96 338 PLN/QALY, po przeliczeniu

zgodnie z kursem walut na dzień 30.10.2025 r.: 4,8169 PLN/GBP). [redacted]

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w krótkim horyzoncie czasowym (6-miesięczny) oraz powiązania jakości życia chorych z wynikiem w skali ciężkości ślinotoku.

Różnice w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej, w porównaniu z odnalezioną analizą *NICE NG62,* obejmują: 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. Ponadto w jednym z wariantów analizy wrażliwości przeprowadzono analizę w 40-letnim horyzoncie czasowym, co było możliwe przy założeniu stałej efektywności klinicznej.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność porównywanych interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

12. Ograniczenia

Na podstawie *ChPL Sialanar®* założono, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 12 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w ciężkości ślinotoku[13], [redacted] (rozdział 5.1.).

[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 (rozdział 6.1.1.).

W modelowaniu nie uwzględniono rozróżnienia na współistniejące zaburzenia neurologiczne – mózgowe porażenie dziecięce (lub potencjalnego wyleczenia tych zaburzeń) przy założeniu, że nie wpływają one różniąco na wyniki zdrowotne oraz koszty pomiędzy porównywanymi ramionami leczenia. Ponadto, ponieważ nie odnaleziono dowodów świadczących o wpływie bromku glikopironium na przebieg konkretnych zaburzeń neurologicznych – mózgowego

13 [redacted]

porażenia dziecięcego, przyjęto, że koszty ich leczenia są niezmienne względem leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorem.

W niniejszej analizie 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 [redacted] 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.

[redacted]

14 [redacted]

[redacted] Uwzględniono powyższe założenia jako najbardziej wiarygodne, natomiast warianty alternatywne testowano w analizie wrażliwości.

Przyjęto, że mózgowe porażenie dziecięce nie wpływa znacząco na śmiertelność chorych między 3 a 17 rokiem życia. [redacted] Ponadto, bazując na wynikach badań klinicznych, nie modelowano różnej śmiertelności w przypadku chorych stosujących bromek glikopironium lub brak leczenia (rozdział 5.2.2.).

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) dla chorych na podstawie badania *Fayoux 2024* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

18 [redacted]

Natomiast dane dotyczące masy ciała dzieci określono na podstawie *Danych GUS – masa ciała*.

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 (rozdział 5.3.).

W ramieniu komparatora (brak leczenia) konserwatywnie nie uwzględniono występowania działań niepożądanych (rozdział 6).

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na jednoczesnym uwzględnieniu w analizie podstawowej danych z publikacji *Fayoux 2024* i *Fayoux 2025* (badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo) oraz *Zanon 2021* (badanie jednoramienne). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatora (*Analiza kliniczna*).

Należy podkreślić, iż w badaniu *SALIVA* chorzy stosowali również leczenie wspomagające - 74,7% chorych stosowało fizjoterapię. a wśród nich: 36,9% fizjoterapię oromotoryczną, 76,9% terapię logopedyczną, a 35,4% – stymulację sensoryczną. [redacted] W związku z powyższym uwzględnienie efektywności klinicznej – ramię PLC dla uwzględnionego w niniejszej analizie komparatora, którym jest brak leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym.

Przyjęto długość horyzontu czasowego wynoszącą około rok, tj. 52 tygodnie oraz długość cyklu wynoszącą 2 tygodnie.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania bromku glikopironium względem braku leczenia, w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym. Wykorzystano w tym celu technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano wykonany *de novo* model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej.* Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu bromku glikopironium zamiast braku leczenia jest niższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności (w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w wersji [redacted] bez RSS). [redacted]

Finansowanie bromku glikopironium u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiego ślinotoku. Ponadto, finansowanie leku Sialanar® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z ciężką postacią ślinotoku u dzieci i młodzieży, w wieku od 3 lat, z mózgowym porażeniem dziecięcym w Polsce.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 6 publikacji: *CADTH 2020*, *Langham 2017, Makino 2020, NICE TA605, NICE ES5* oraz *NICE NG62*.

W raporcie *CADTH 2020* opisano analizę kosztów-użyteczności dotyczącą terapii bromkiem glikopironium (Cuvposa®) w porównaniu z brakiem leczenia, w perspektywie kanadyjskiego płatnika publicznego w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym. W analizie wykorzystano model drzewa decyzyjnego z jednym punktem przejściowym, w drugim tygodniu leczenia (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie). Populację docelową w analizie stanowili chorzy w wieku od 3 do 18 lat z chorobami neurologicznymi związanymi z przewlekłym ciężkim ślinotokiem. Średni wiek uwzględniony w analizie wynosił 9 lat, a 63,9% chorych stanowiła płeć męska. Koszty modelowano w oparciu o harmonogram świadczeń G87424 dla lekarzy w Ontario. Koszt GLI 1 mg / 5 ml wynosił 625,00 USD za opakowanie o objętości 473 ml. Wartości jakości życia chorego uwzględniono w zależności od jego wyniku mTDS, zgodnie z wytycznymi *NICE NG62* (dla skali TSG):

$$\mathrm{QoL(mTDS)} = 0{,}525 - 0{,}025 \times \mathrm{mTDS}$$

W analizie założono, że efekty kliniczne dotyczące 8. tygodnia leczenia GLI utrzymują się przez pozostałą część horyzontu czasowego (do 24. tygodnia). Ze względu na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani wyników zdrowotnych.

Ponadto, w raporcie opisano ponowną analizę kosztów-użyteczności, którą przeprowadziła grupa CADTH, ze względu na kluczowe ograniczenia przedstawione w analizie oryginalnej, m.in. oceniono skuteczność GLI w punkcie czasowym zgodnym z badaniem klinicznym, równym 4 tygodnie; wyjściowy wynik mTDS zastosowano zarówno do grupy interwencji oraz komparatora; skorygowano rozkład wieku pacjentów; założono, że średnia masa ciała pacjentów mieści się w 25. centylu dla kanadyjskich siatek masy ciała.

Grupa CADTH uznała, że wyniki ponownej analizy są wysoce niepewne ze względu na inne ograniczenia, których nie można było uwzględnić, m.in. nadmierne uproszczenie modelu

dotyczące odpowiedzi na leczenie (brak uwzględnienia dalszej poprawy, utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia), arbitralny charakter przypisywanych wartości jakości życia do niezwalidowanego wyniku skuteczności (mTDS) oraz nieuwzględnienie wpływu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI. Inne uwagi CADTH dotyczyły m.in. nieuwzględnienia toksyn botulinowych w ramieniu komparatora, zastosowania zbyt krótkiego horyzontu czasowego oraz wykorzystanie różnych populacji wyjściowych w ramieniu leczenia oraz braku leczenia GLI (populacje różniły się wyjściowym wynikiem mTDS). Ponadto, struktura modelu Markowa byłby odpowiedniejsza niż struktura drzewa decyzyjnego, ponieważ umożliwiłaby pacjentom przechodzenie między stanami zdrowia z wieloma możliwościami reakcji na zmianę oraz mogłaby uwzględniać wpływy związane z przerwaniem leczenia.

Wyniki analizy ocenianej oraz ponownej analizy przedstawionej w *CADTH 2020* przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 40.). Wskazują one na nieopłacalność kosztową GLI (obowiązujący próg opłacalności kosztowej zdefiniowano na poziomie 50 000 USD/QALY).

Publikacja *NICE TA605* opisuje ocenę stosowania toksyny botulinowej (Xeomin®) w leczeniu przewlekłego ślinotoku u dorosłych chorych. Interwencję (Xeomin + SoC) porównano z bromkiem glikopironium (GLI + SoC) oraz z brakiem leczenia farmakologicznego (SoC) w perspektywie brytyjskiego płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. W celu wykonania analizy ekonomicznej opracowano model Markowa, w którym hipotetyczna kohorta pacjentów przechodzi między stanami zdrowia w cyklach 16 tygodniowych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Stany zdrowia zdefiniowano według poziomów ogólnego nasilenia ślinotoku w następujący sposób: stan ciężki (DSFS 7-9), stan umiarkowany (DSFS 4–6) oraz stan łagodny/choroba rozwiązana (DSFS 2–3). Ponadto, chorzy mogli doświadczyć przerwania leczenia, po którym przyjęto, że nasilenie ślinotoku powraca do średniego wyjściowego nasilenia (nie modelowano dalszych zmian ciężkości ślinotoku po przerwaniu leczenia). Uwzględnione jakości życia pochodziły z wytycznych *NICE NG62* (skala TSG), co uznano za rozsądne przy braku jakichkolwiek innych danych, z których można by uzyskać wartości użyteczności stanu zdrowia. W celu uzyskania wartości jakości życia dla punktacji DSFS ($QoL(DSFS) = -0{,}0425 \times DSFS + 0{,}6408$), dopasowano opisy DSFS do skali ślinotoku przyjętej w tych wytycznych i podanych w tej skali wartości. Na podstawie uzyskanego równania wartości jakości życia w stanach zdrowia oszacowano jako wartość jakości życia dla środka przedziału DSFS w danym stanu zdrowia (np. 2,5 w stanie DSFS 2-3). Zużycie

zasobów opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie badania wśród brytyjskich ekspertów klinicznych w leczeniu ślinotoku. Założono 3,5% roczną stopę dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych. Należy jednak podkreślić, iż opisywana analiza dotyczyła dorosłych chorych, czyli szerszej populacji niż wskazana we wniosku.

Wyniki analizy ekonomicznej opisanej w *NICE TA605* (Xeomin + SoC vs GLI + SoC) przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 40.).

W wytycznych *NICE NG62*, dotyczących postępowania w przypadku chorych z porażeniem mózgowym w wieku do 25 lat, opisano przeprowadzoną analizę ekonomiczną, w której porównano m.in. toksynę botulinową typu A (interwencja), bromek glikopironium (komparator) oraz brak leczenia (komparator 2). W modelu wykorzystano 6-miesięczny horyzont czasowy, aby dokładnie odzwierciedlić wyniki badań klinicznych (przeprowadzonych w maksymalnie 6-miesięcznym horyzoncie), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano również 40-letni horyzont czasowy[19], którego wyniki zaprezentowano również w tabeli podsumowującej (Tabela 40.). Analizę przeprowadzono w perspektywie brytyjskiego płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Wartość jakości życia dla poziomu II GMFCS, równa 0,500, zdaniem Komitetu reprezentuje jakość życia dzieci i młodzieży z porażeniem mózgowym, zatem wartość tę przyjęto dla wyniku 1 w skali TSG (najłagodniejsza postać ślinotoku). W analizie 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. W modelu 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. Przyjęto, że stosowanie interwencji/komparatora wiąże się z poprawą o kolejno 4 i 3 jednostki w skali ślinotoku względem wartości wyjściowej[20], zatem odpowiada to zwiększeniu wartości jakości życia o 0,100 (interwencja) i 0,075 (komparator) względem braku leczenia (komparator 2). Koszty leków (m.in. koszt GLI: 1 656 GBP/6 miesięcy leczenia; koszt toksyny botulinowej typu A: 621,89 GBP/6 miesięcy leczenia) zostały zaczerpnięte z elektronicznej taryfy lekowej państwowej służby zdrowia (ang. *National Health Service Electronic Drug Tariff*) z 2016 roku, natomiast świadczenia i zużycie zasobów medycznych zostały zaczerpnięte z kosztów referencyjnych państwowej służby zdrowia (ang. *National Health Service Reference Costs*) z

[19] W wariancie tym przyjęto 3,5% roczną stopę dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych
[20] Poprawa o średnio 3 jednostki dla GLI została oszacowana na podstawie wyników badań *Zeller 2012a, Zeller 2012b, Mier 2000* oraz *Parr 2017*

2014/2015 roku. Ze względu na uzależnienie dawkowania od masy ciała chorych, w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych równą 47 kg, zgodnie z badaniami klinicznymi.

Wyniki analizy opisanej w *NICE NG62,* w wariancie podstawowym (6-miesięczny horyzont czasowy) oraz w wariancie analizy wrażliwości (40-letni horyzont czasowy), przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 40.). Wskazują one na nieopłacalność kosztową GLI, zarówno względem toksyny botulinowej typu A, jak i braku leczenia (obowiązujący próg opłacalności kosztowej zdefiniowano na poziomie 20 000 GBP/QALY).

W wytycznych *NICE ES5* oraz publikacji *Langham 2017* nie odnaleziono wyników analiz ekonomicznych, jednak zostały one uwzględnione ze względu na to, że dotyczą analizowanej interwencji oraz wskazania.

Publikacja *Lagham 2017* zawiera analizę wpływu na budżet dotyczącą stosowania GLI w leczeniu objawowym przewlekłego ślinotoku u dzieci i młodzieży z zaburzeniami neurologicznymi, wykonanej w 5-letnim horyzoncie czasowym w perspektywie brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia. W scenariuszu istniejącym BIA uwzględniono dane dotyczące stosowania produktów nielicencjonowanych wśród pacjentów leczonych na ślinotok, zidentyfikowanych w brytyjskiej bazie danych obserwacyjnych (ang. *Clinical Practice Research Datalink*). W scenariuszu nowym założono, że licencjonowany doustny bromek glikopironium 400 µg/ml wyprze produkty nielicencjonowane. Wyniki analizy wskazują na generowanie oszczędności w przypadku wprowadzenia scenariusza nowego. W publikacji nie odnaleziono wyników dotyczących wysokości tych oszczędności, ani wielkości populacji, której te oszczędności dotyczą.

W wytycznych *NICE ES5* odnaleziono dawkowanie oraz koszty stosowania leków w leczeniu przewlekłego ślinotoku u dzieci i młodzieży z zaburzeniami neurologicznymi. Przy założeniu, że masa ciała chorych wynosi 33 kg, chorzy stosują 1 600 µg GLI 3 razy dziennie[21], zatem koszty 28-dniowe tego leku wynoszą 430,08 GBP (bez VAT). W szacowaniu kosztów leku bazowano na brytyjskiej bazie danych medycznych MIMS.

[21] Autorzy podkreślają, że przedstawione dawkowanie nie reprezentuje pełnego zakresu dawkowania i nie sugeruje równoważności terapeutycznej.

Ponadto, opisano wyniki analizy użyteczności-kosztów opisanej w publikacji *Makino 2020*, mimo że nie dotyczy ona leczenia bromkiem glikopironium. W analizie tej opracowano model Markowa, w którym chorzy ze ślinotokiem oraz występującymi schorzeniami neurologicznymi leczeni byli toksyną botulinową typu A (interwencja; uwzględniona możliwość przerwania leczenia) lub standardową opieką (SoC; komparator) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Parametry kliniczne dotyczące ramienia SoC oparto na wynikach klinicznych dotyczących kohorty placebo. Stany zdrowia, między którymi mógł przechodzić chory, zostały określone w następujący sposób: ciężki ślinotok (DSFS 7-9), umiarkowany ślinotok (DSFS 4–6) oraz łagodny ślinotok/choroba rozwiązana (DSFS 2–3). Po przerwaniu leczenia toksyną botulinową przyjęto, że nasilenie ślinotoku powraca do nasilenia wyjściowego. Przyjęte jakości życia dla uwzględnionych stanów zdrowia, jak również inne dane dotyczące charakterystyki chorych, pochodziły z badania klinicznego SIAXI. Analizę przeprowadzono w perspektywie australijskiego systemu opieki zdrowotnej, zatem uwzględniono tylko bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej. Koszty i wyniki zdrowotne były dyskontowane przy uwzględnieniu stopy 5%.

Ze względu na to, że w ramieniu interwencji ani komparatora nie uwzględniono bromku glikopironium, wyników analizy *Makino 2020* nie przedstawiono w podsumowaniu (Tabela 40.).

Tabela 40.
Wyniki odnalezionych analiz kosztów-użyteczności

Publikacja	Interwencja	Komparator	Inkrementalne QALY (interwencja vs komparator)	Koszty inkrementalne (interwencja vs komparator)	Wynik analizy
CADTH 2020 (analiza pierwotna)	Bromek glikopironium (Cuvposa®)	Brak leczenia	0,015 (0,206 vs 0,186)	5 277 USD (5 277 USD vs 0 USD)	357 769 USD/QALY (nieopłacalność kosztowa)
CADTH 2020 (reanaliza)			0,013	3 884 USD (3 884 USD vs 0 USD)	292 274 USD/QALY (nieopłacalność kosztowa)
NICE TA605	Xeomin + SoC	GLI + SoC	0,25 (3,38 vs 3,12)	-8 696 GBP (5 875 GBP vs 14 571 GBP)	Xeomin + SoC dominujący
NICE NG62 (6-miesięczny horyzont czasowy)	toksyna botulinowa typu A	bromek glikopironium	0,012 (0,050 vs 0,038)	-1 048 GBP (622 GBP vs 1 670 GBP)	toksyna botulinowa typu A dominująca
	bromek glikopironium	brak leczenia	0,038 (0,038 vs 0,000)	1 670 GBP (1 670 GBP vs 0 GBP)	44 542 GBP/QALY

Publikacja	Interwencja	Komparator	Inkrementalne QALY (interwencja vs komparator)	Koszty inkrementalne (interwencja vs komparator)	Wynik analizy
NICE NG62 (40-letni horyzont czasowy)	toksyna botulinowa typu A	bromek glikopironium	0,552 (2,210 vs 1,658)	-44 852 GBP (26 608 GBP vs 71 460 GBP)	toksyna botulinowa typu A dominująca
	bromek glikopironium	brak leczenia	1,658 (1,658 vs 0,000)	71 460 GBP (71 460 GBP vs 0 GBP)	43 100 GBP/QALY

Tabela 41.
Wyniki odnalezionych analiz wpływu na budżet

Publikacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Horyzont czasowy	Perspektywa	Wynik analizy
Langham 2017	Chorzy stosują wyłącznie leki nielicencjonowane	Chorzy stosują wyłącznie licencjonowany GLI 400 µg/ml	5 lat	Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia	Stosowanie GLI generuje oszczędności płatnika publicznego

W niniejszej analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dzieci i młodzież z ciężkim ślinotokiem, z zaburzeniami neurologicznymi[22];
- **metodyka**: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

[22] Ze względu ograniczone dane dotyczące jakości życia chorych w populacji pediatrycznej, w przeglądzie uwzględniono również publikacje dla szerszej populacji zawierającej również dorosłych chorych z ciężkim ślinotokiem i zaburzeniami neurologicznymi, w tym w szczególności z mózgowym porażeniem dziecięcym.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	157 038
#2	drool* OR hypersalivat* OR sialorrhea OR salivation OR sialism OR sialorrhoea OR sialosis OR “excessive saliva*” OR hypersialorrhea OR polysialia OR ptyalism OR ptyalorrhea OR ptyalorrhoea OR “saliva* hypersecretion”	10 457
#3	#1 AND #2	50

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2025 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 13.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej		Wyniki wyszukiwania w innych źródłach	
Identyfikacja	Medline: 50	**Publikacje wykluczone przed etapem analizy na podstawie tytułów i streszczeń** Duplikaty: 0 Trafienia niespełniające wymaganych kryteriów włączenia: 0 Inny powód: 0	Publikacje z odniesień bibliograficznych: 2 Publikacje otrzymane od Wnioskodawcy: 0	
Selekcja publikacji	**Publikacje analizowane na podstawie tytułów i streszczeń**: 50	**Publikacje wykluczone na podstawie tytułów i streszczeń**: 47		
	Pozycje zakwalifikowane na podstawie tytułów i streszczeń: 3	Brak dostępu do pełnego tekstu: 0	Pozycje zakwalifikowane na podstawie tytułów i streszczeń: 2	Brak dostępu do pełnego tekstu: 0
	Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów: 3	**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów**: 1 Niewłaściwa populacja: 1 Niewłaściwa metodyka: 0	**Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów**: 2	**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów**: 0
Badania włączone	**Publikacje włączone do analizy**: 4 Publikacje do oceny jakości życia chorych: *Broderick 2020, Chang 2012, Makino 2020 oraz Zanon 2021.*			

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 50 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych, w tym 2 publikacje na podstawie odniesień bibliograficznych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Broderick 2020*, *Chang 2012*, *Makino 2020* oraz *Zanon 2021*.

Celem pracy *Broderick 2020* było przedstawienie charakterystyki klinicznej pacjentów po leczeniu raka głowy i szyi, którzy zgłaszają problemy dotyczące ich śliny. Leczenie paliatywne, nawrót nowotworu, zaburzenia poznawcze, psychoza i demencja były kryteriami wykluczającymi z badania. Spośród włączonych 288 pacjentów ślina była w prawidłowej ilości i konsystencji u 28% (n=80) badanych; śliny było mniej niż normalnie, ale wystarczającą u 20% (n=57); za mało u 32% (n=91); za dużo u 16% (n=45); śliny nie było w ogóle u 5% (n=15). Wiek pacjentów wynosił średnio, w zależności od uzyskanej kategorii dotyczącej śliny, od 59 do 64 lat, natomiast 24% (n=70) pacjentów stanowiły kobiety. Rekrutowani pacjenci wypełniali kwestionariusze dotyczące ich jakości życia: UW-QoL (wersja 4.) oraz EQ-5D-5L. Analiza tych kwestionariuszy wskazuje na to, że ilość śliny jest silnie powiązana z jakością życia – największa wartość jakości życia dotyczyła osób, u których nie występowały problemy ze śliną, natomiast wśród osób ze zbyt dużą ilością śliny wyniki HRQoL były podobne lub gorsze niż wyniki dotyczące osób ze zbyt małą ilością śliny lub jej brakiem.

Opisane w publikacji *Chang 2012* badanie miało na celu zbadanie związku między ślinotokiem a jakością życia dzieci z porażeniem mózgowym. Do badania włączono dzieci w wieku od 2 do 6 lat bez innych niż porażenie mózgowe, zidentyfikowanych schorzeń. Następnie dokonano podziału na grupy ze względu na wiek (<4 lata[23] oraz ≥4 lata) oraz ze względu na występowanie ślinotoku, zdefiniowanego jako wynik mTDS > 2 (ślinotok: n = 33; brak ślinotoku: n = 14). Zmiennymi zależnymi były składowe, fizyczna oraz psychospołeczna, testu PedsQL 4.0 (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0)*. Konkluzją badania było potwierdzenie, że ślinotok jest związany z niższą wartością jakości życia. Wynik rankingu ślinotoku był

[23] W tej grupie wiekowej potencjalny ślinotok powinien (w niepatologicznych przypadkach) ustać, ze względu na to, że ślinienie się w okresie niemowlęcym zwykle ustępuje w wieku 18 miesięcy. Mimo to w analizie badania nie wykazano istotnych korelacji między występowaniem ślinotoku wśród chorych a płcią lub wiekiem. Istotnych korelacji nie obserwowano również w przypadku jakości życia chorych w odniesieniu do płci lub wieku.

ujemnie skorelowany z wynikiem sumarycznym zdrowia fizycznego (r = -0,355) i sumarycznym wynikiem zdrowia psychospołecznego (r = -0,381).

W publikacji *Makino 2020* przedstawiono analizę użyteczności-kosztów dla porównania toksyny botulinowej ze standardową opieką w leczeniu ślinotoku u chorych ze schorzeniami neurologicznymi. Stany zdrowia, między którymi mógł przechodzić chory w modelu Markowa, zostały określone w następujący sposób: ciężki ślinotok (DSFS 7-9), umiarkowany ślinotok (DSFS 4–6) oraz łagodny ślinotok/choroba rozwiązana (DSFS 2–3). Jakość życia chorego, uwzględniona w każdym stanie zdrowia, była zatem całkowicie zależna od nasilenia ślinotoku mierzonego w skali DSFS. Wartości jakości życia uwzględniono na podstawie analizy EQ-5D badania SIAXI (badanie kontrolowane placebo, z podwójną ślepą próbą) z zastosowaniem wag dla preferencji australijskich. W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie, przyjęto, że ich sumaryczny wynik DSFS, a tym samym wartość jakości życia, powróciły do poziomu wyjściowego.

W publikacji *Zanon 2021* opisano skuteczność roztworu glikopironium i jego wpływ na jakość życia chorych ze ślinotokiem. W tym celu przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym 30 chorych (ostatecznie badanie ukończyło 21 chorych), w wieku od 2 do 19 lat z ciężkim ślinotokiem, otrzymywało roztwór glikopironium przez średni okres 14,3 miesiąca. Chorzy byli ankietowani za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy (DIS, DSS oraz DFS) oraz wywiadów telefonicznych, które przeanalizowano pod kątem zmiany częstości i obfitości ślinotoku oraz jakości życia chorych. Glikopironium ma pozytywny wpływ na częstość i obfitość ślinotoku, zapewnia lepszą jakość życia pacjentów i ich opiekunów oraz znacząco obniżył koszty ponoszone przez pacjentów.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Wartość jakości życia; mediana (IQR) / średnia (SD)	n
Broderick 2020	EQ-5D	Brak śliny	0,57 (0,19 - 0,74)	15
		Zbyt mało śliny	0,75 (0,58 - 0,84)	91

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Wartość jakości życia; mediana (IQR) / średnia (SD)	n
		Mniej śliny niż normalnie, ale to wystarczy	0,80 (0,70 - 0,88)	57
		Normalna ilość śliny	0,84 (0,74 - 1,00)	80
		Zbyt dużo śliny	0,65 (0,50 - 0,84)	45
Chang 2012	PedsQL 4.0 (Physical summary score)	Ślinotok (mTDS>2)	16,29 (15,97)	33
		Brak ślinotoku (mTDS ≤2)	31,97 (22,22)	14
	PedsQL 4.0 (Psychosocial summary score)	Ślinotok (mTDS >2)	42,92 (17,57)	33
		Brak ślinotoku (mTDS ≤2)	57,09 (12,21)	14
Makino 2020	EQ-5D	Ciężki ślinotok (DSFS: 7-9)	0,55 (0,31)	184
		Umiarkowany ślinotok (DSFS: 4-6)	0,64 (0,26)	
		Łagodny ślinotok/brak ślinotoku (DSFS: 2-3)	0,74 (0,26)	
		Wartość wyjściowa (dotycząca średniego wyjściowego wyniku DSFS w badaniu SIAXI)	0,59	
Zanon 2021	DIS	Przed stosowaniem GLI	58,81 (19,05)	21
		W trakcie stosowania GLI	36,52 (21,45)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	22,29 (28,69)	
	DSS	Przed stosowaniem GLI	4,24 (1,04)	
		W trakcie stosowania GLI	3,00 (1,30)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	1,24 (1,67)	
	DFS	Przed stosowaniem GLI	3,62 (0,59)	
		W trakcie stosowania GLI	2,81 (0,93)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	0,81 (1,10)	

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dzieci i młodzież z ciężkim ślinotokiem, z zaburzeniami neurologicznymi[24];
- **interwencja**: bromek glikopironium;
- **komparatory**: brak leczenia;
- **metodyka**: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory**: inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

[24] Ze względu na odnalezienie niewielkiej liczby analiz ekonomicznych dotyczących chorych w populacji pediatrycznej, w przeglądzie uwzględniono również publikacje dla szerszej populacji zawierającej również dorosłych chorych z ciężkim ślinotokiem i zaburzeniami neurologicznymi.

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	2 011 751	121 591
#2	(glycopyrronium OR glycopyrrolate OR sialanar OR cuvposa OR NVA237 OR "NVA 237" OR "ad 237" OR "ad237" OR "ahr 504" OR "ahr504" OR "asecryl" OR "dartisla" OR "drm 04" OR "drm04" OR "enurev" OR "fhpc 02" OR "fhpc02" OR "gastrodyn" OR "glersa" OR "glyrx-pf" OR "lonhala magnair" OR "mobinul" OR "nodapton" OR "qbrexza" OR "robinal" OR "robinol" OR "robinul" OR "seebri" OR "sroton" OR "strodin" OR "tarodyl" OR "tarodyn" OR "tovanor")	2 211	2 224
#3	#1 AND #2	105	218

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2025 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	glycopyrronium	13

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2025 r.

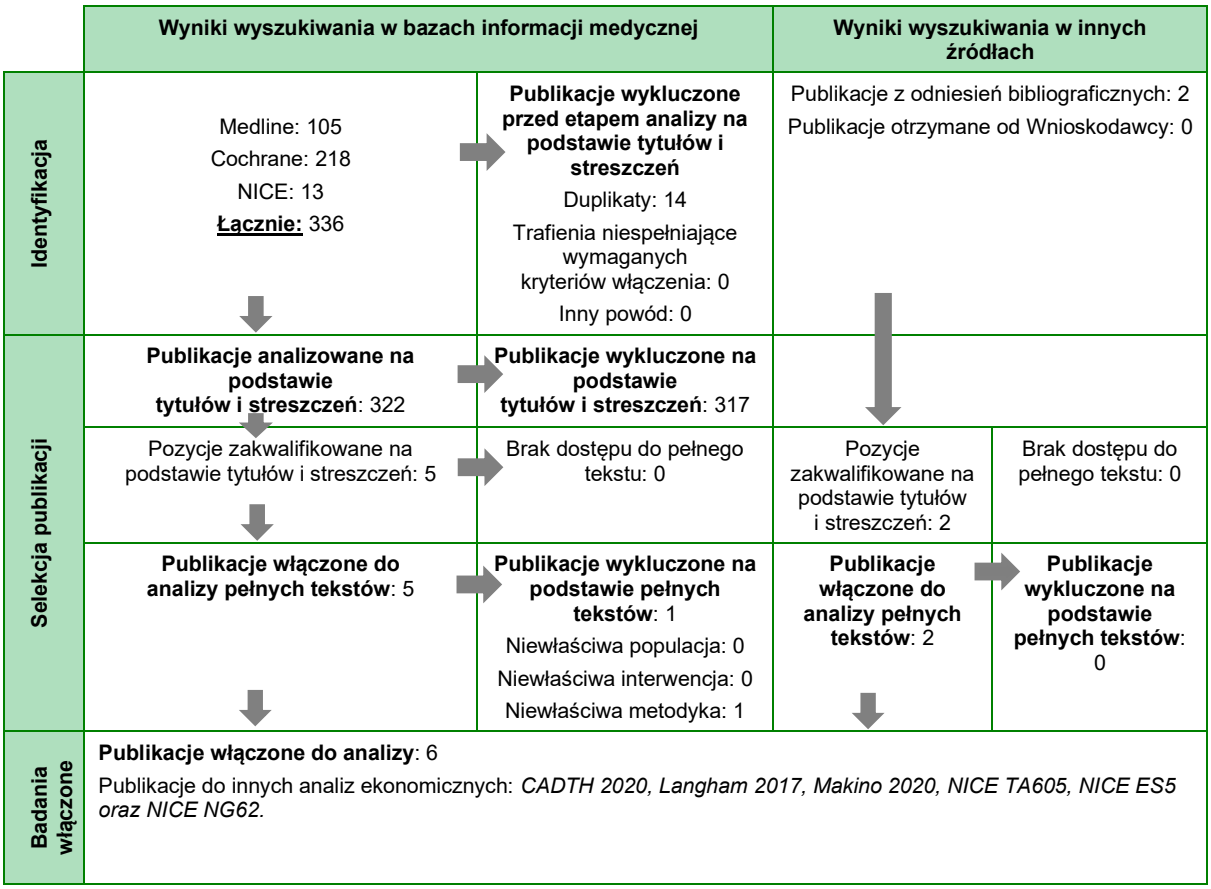
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 336 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 105 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 218 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 13 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji: *CADTH 2020*, *Langham 2017, Makino 2020, NICE TA605, NICE ES5* oraz *NICE NG62*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym, w tym 2 publikacje na podstawie odniesień bibliograficznych.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 6 analiz ekonomicznych. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 46.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	NIE
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

16. Spis tabel

17. Spis rysunków

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	*Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza kliniczna*, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	*Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	*Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA 2025
Badanie SALIVA (Fayoux 2024, Fayoux 2025)	Fayoux P., Dinomais M., Shaw H., i in., *Glycopyrronium 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, „Developmental Medicine and Child Neurology" t. 66 nr 7 (2024) Fayoux P., Dinomais M., Shaw H., i in., *Glycopyrronium 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: An open-label study extension of the SALIVA trial*, „Developmental Medicine and Child Neurology" t. 67 nr 8 (2025)
Broderick 2020	Broderick D.Mr., Lowe D., Kanatas A., N Rogers S., *How much of a problem is too much saliva for patients following head and neck cancer*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020 Nov;58(9):e51-e56.
CADTH 2020	CADTH common drug review, *Glycopyrrolate (Cuvposa) (Medexus Pharmaceuticals, Inc.) Indication: Chronic severe drooling, neurologic (pediatric),* July 2020
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.
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, [redacted]
Dane GUS – masa ciała	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Dane GUS 2025	Ludność według płci i wieku - Stan w dniu 30 czerwca 2025 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2025-r-stan-w-dniu-30-czerwca,6,39.html (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7)
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 29.10.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Langham 2017	Langham S., Wright A., Shaw H., i in., *Budget Impact Analysis of Oral Glycopyrronium Bromide (Sialanar™) For The Symptomatic Treatment of Severe Sialorrhoea (DROOLING) In The UK Setting*, Value in Health, Volume 20, Issue 9, A720
Makino 2020	Makino K., Mahant N., Tilden D., Aghajanian L., *Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions*. Neurol Ther. 2020 Jun;9(1):117-133.
Mier 2000	Mier R.J., Bachrach S.J., Lakin R.C., i in., *Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Dec;154(12):1214-8.
NFZ Łódź 2016	https://www.nfz-lodz.pl/dlapacjentow/nfz-blizej-pacjenta/7366-kampania-17-milionow-blizej-pacjentow-z-mozgowym-porazeniem-dzieciecym (dostęp: 29.10.2025 r.)
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 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 TA605	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Clostridium botulinum neurotoxin type A for treating chronic sialorrhoea* [ID1150] – Committee Papers, 2019
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023
Parr 2017	Parr J.R., Todhunter E., Pennington L. i in., *Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability*. Arch Dis Child. 2018 Apr;103(4):371-376.
Reid 2008	Reid S., Johnstone B., Westbury C., i in. *Randomized trial ofbotulinum toxininjections into thesalivary glands toreduce drooling inchildren withneurological disorders*. Developmental Medicine & Child Neurology 2008, 50: 123–128
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
[redacted]	[redacted]
Tablice przyczyn zgonów 2021	Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2021 roku: https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_zgo_2021_00_3.zip&sys=zgo (data dostępu: 29.10.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Tablice trwania życia 2024	Średnie trwanie życia w 2024 roku, z podziałem na płeć https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
WHOCC	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
Zanon 2021	Zanon D., Tumminelli C., Galimberti A.M.C. i in., *Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience*. Ital J Pediatr. 2021 Nov 6;47(1):222.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zeller 2012a	Zeller R.S., Lee H.M., Cavanaugh P.F., Davidson J., *Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions*. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15-23.
Zeller 2012b	Zeller R.S., Davidson J., Lee H.M., Cavanaugh P.F., *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.