



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

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Warszawa, 10.04.2026 r.

W dniu 10 kwietnia 2026 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OTAP.4130.4.2026.2.ES. Pierwotnie analiza została zakończona 4 listopada 2025 r.

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy	Wykonywane zadania
	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Opis ograniczeń i dyskusji; - Kontrola obliczeń.
	Opracowywanie wyników.
	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Opracowywanie wyników.
	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opracowywanie wyników.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Przegląd systematyczny dla bromku glikopironium	23
3.4.1. Strategia wyszukiwania	23
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.4.3. Wynik przeglądu systematycznego	27
3.5. Badania włączone	30
3.5.1. Opracowania wtórne	30
3.5.2. Badania pierwotne	31
3.5.3. Dodatkowe publikacje	56
3.6. Ekstrakcja danych	56
3.7. Ocena jakości informacji	57
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	60

4. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania SALIVA oraz jego długoterminowego przedłużenia	65
4.1.1. Zmiana wyniku w skali DIS.....	66
4.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	69
4.1.3. Ocena jakości życia	71
5. Ocena skuteczności GLI na podstawie badania Parr 2017.....	76
5.1. Zmiana wyniku w skali DIS.....	76
5.2. Zmiana wyniku w skali DSFS	79
5.3. Ocena satysfakcji z leczenia według kwestionariusza TSQM	81
6. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania Zeller 2012a	82
6.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	82
6.2. Zmiana wyniku w skali mTDS.....	85
6.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	85
7. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania Mier 2000.....	86
7.1. Zmiana wyniku w skali mTDS.....	87
7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali mTDS.....	88
7.3. Ocena leczenia w opinii opiekunów.....	89
8. Ocena skuteczności GLI na podstawie jednoramiennego badania Zeller 2012b	90
8.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	90
8.2. Zmiana wyniku w skali VAS	92

8.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	92
9. Ocena skuteczności GLI na podstawie badań RWE	94
9.1. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	96
9.1.1. Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowej.....	96
9.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	98
9.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DSFS	99
9.2.1. Zmiana wyniku w skali DSFS względem wartości początkowej	99
9.2.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DSFS.....	101
9.3. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali vNRS	103
9.4. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali MPS	104
9.5. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DRS	106
9.6. Ocena satysfakcji z leczenia według kwestionariusza TSQM	107
9.7. Ocena satysfakcji według kwestionariusza SIMS	107
9.8. Wpływ na jakość życia chorego oraz jego rodziny	108
9.9. Ocena leczenia w opinii opiekunów.....	109
10. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie randomizowanego badania SALIVA oraz jego długoterminowego przedłużenia.....	113
10.1. Działania niepożądane	113
10.2. Zdarzenia niepożądane.....	116
11. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badania Parr 2017	118
11.1. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane	118

11.2. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane prowadzące do przerwania leczenia.....	119
11.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	120
12. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania Zeller 2012a	121
12.1. Działania niepożądane	121
12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	122
12.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia.....	122
12.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	123
12.5. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	125
12.6. Wynik w skali mBMRS	125
13. Ocena bezpieczeństwa GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania Mier 2000.....	127
13.1. Zdarzenia niepożądane.....	127
13.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	128
14. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie jednoramiennego badania Zeller 2012b	130
14.1. Zgony.....	130
14.2. Działania niepożądane.....	131
14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	131
14.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	132

14.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	133
14.6. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	136
15. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badań RWE.....	137
15.1. Zdarzenia niepożądane.....	137
15.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	141
15.3. Działania niepożądane	141
16. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie bazy CPRD.....	144
17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	154
18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	157
18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	157
18.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	157
18.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	161
18.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	162
18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	163
18.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, bazy WHO oraz bazy FAERS.....	164
19. Ograniczenia.....	166

20. Podsumowanie i wnioski końcowe	168
21. Dyskusja	175
22. Załączniki	179
22.1. Dodatkowe wyniki z badania <i>SALIVA</i>	179
22.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji....	182
22.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	183
22.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	184
22.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	187
22.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	189
22.6.1. <i>SALIVA, SALIVA OLSE</i>	189
22.6.2. <i>Parr 2017</i>	193
22.6.3. <i>Zeller 2012a</i>	195
22.6.4. <i>Mier 2000</i>	197
22.6.5. <i>Zeller 2012b</i>	199
22.6.6. <i>Orriens 2025</i>	202
22.6.7. <i>Ozdubak 2025</i>	205
22.6.8. <i>Orriens 2024</i>	207
22.6.9. <i>Papandreou 2024</i>	209
22.6.10. <i>Zanon 2021</i>	211
22.6.11. <i>Reid 2019</i>	213

22.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla interwencji	215
22.8. Skale oceny jakości badań	218
22.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	229
22.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	230
23. Spis tabel	232
24. Spis rysunków	239
25. Bibliografia.....	240

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
CGIC	ang. <i>Caregiver Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany przez opiekunów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CP	ang. <i>celebral palsy</i> – porażenie mózgowe
CPRD	ang. <i>Clinical Practice Research Datalink</i> – Baza Danych Badań Praktyki Klinicznej
DF	ocena częstości ślinienia się
DIS	ang. <i>Drooling Impact Scale</i> – Skala Wpływu Ślinienia
DQ	ang. <i>Drooling Quotient</i> – współczynnik ślinienia
DRS	ang. <i>Drooling Rating Scale</i> – skala oceny ślinienia
DS	ocena stopnia nasilenia ślinienia się
DSFS	ang. <i>Drooling Severity and Frequency Scale</i> – Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia
EDACS	ang. <i>eating and drinking ability classification system</i> – system klasyfikacji umiejętności jedzenia i picia
EKG	elektrokardiorafia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	ang. <i>Gross Motor Function Classification System</i> – System klasyfikacji funkcji motoryki dużej
HIO	hioscyna
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IPO	ang. <i>intestinal pseudo-obstruction</i> – przewlekła rzekoma niedrożność jelita
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – odstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	słowo kluczowe
m.c.	masa ciała
mBMRS	ang. <i>modified Behavioral and Medical Rating Scale</i> – zmodyfikowana Skala Oceny Behawioralnej i Medycznej
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>the medical dictionary for regulatory activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MPS	ang. <i>Modified Penn Drooling Scale</i> – narzędzie kliniczne służące do oceny nasilenia się ślinienia się
mTDS	ang. <i>Modified Teacher's Drooling Scale</i> – Zmodyfikowana skala oceny mTDS
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie obliczono
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>Newcastle Ottawa Scale</i> – skala oceny jakości badań Newcastle-Ottawa
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	prawdopodobieństwo
pH	ang. <i>potential of hydrogen</i> – ilościowa skala kwasowości i zasadowości roztworów wodnych związków chemicznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
r.ż.	rok życia
RCT	ang. <i>Randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – badania rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SIMS	ang. <i>Satisfaction with Information about Medicines Scale</i> – skala satysfakcji z informacji o lekach
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia farmakologicznego
TT	ang. <i>treatment-tolerated</i> – populacja tolerująca leczenie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
vNRS	ang. <i>verbal Numerical Rating Scale</i> – werbalna skala numeryczna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), bromek glikopironium jest wskazany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisu ChPL Sialanar®.

Hipersalacja (ang. *sialorrhoea*) jest definiowana jako nadmierny przepływ śliny, który ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U jej podstaw mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania. Uznaje się, iż fizjologiczny charakter ślinienia może utrzymywać się do 4 roku życia, po czym przekształca się w stan patologiczny.

Ślinotok występuje najczęściej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10%-25%). Chociaż nie jest to stan zagrażający życiu, ślinienie jest związane z problemami fizycznymi, społecznymi i psychologicznymi.

Poważne konsekwencje medyczne nadmiernego ślinienia się obejmują zakrztuszenie, zmniejszenie zdolności do kaszlu, a także ciężkie i nawracające zakażenia dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc. Powszechne wśród chorych są także zakażenia drożdżakowe, odwodnienie, łuszczenie się czy pękanie skóry, a także aspiracja śliny.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Niekontrolowany ślinotok w połączeniu z występującym mózgowym porażeniem dziecięcym 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. Wczesne rozpoznanie ślinienia się i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest niezbędne w ogólnym planie interwencji zespołu multidyscyplinarnego.

W opinii ekspertów, wszystkie opcje terapeutyczne, dostępne w leczeniu ciężkiego ślinotoku mają swoje ograniczenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej są w dużym stopniu uzależnione od umiejętności lekarza prowadzącego, a plastry z hioscyną nie zawsze umożliwiają odpowiednie miareczkowanie dawki. Rozdrobnione tabletki bromku glikopironium są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, jednakże ich biodostępność jest ograniczona. Dostosowany do wieku chorego doustny preparat o stabilnej biodostępności umożliwiłby

precyzyjne podanie dawki, co pomogłoby zindywidualizować leczenie, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężką dysfagią ustno-gardłową, którzy często są leczeni wieloma lekami.

Brak preparatu odpowiedniego dla dzieci, dopuszczonego do leczenia ślinotoku, stanowi obecnie przeszkodę w skutecznym leczeniu ww. jednostki chorobowej.

- Bromek glikopirionium odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

INTERWENCJA

Glikopirionium jest kompetycyjnym antagonistą receptorów muskarynowych. Dawka początkowa leku wynosi około 12,8 µg/kg m.c. (co odpowiada dawce 16 µg/kg m.c. bromku glikopirionium) trzy razy na dobę, a następnie jest zwiększana co 7 dni zgodnie ze schematem dawkowania. Produkt leczniczy Sialanar® zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania.

Najnowsze wytyczne kliniczne (*NHSGGC 2025, NHS 2024, Bocianiak 2023, AWMF 2019, Melo 2021*) jednoznacznie wskazują bromek glikopirionium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Rekomendacje *HAS 2024, ZIN 2019, G-BA 2018* oraz *SMC 2017* zwracają głównie uwagę na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka GLI w porównaniu z PLC.

KOMPARATOR

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

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Sialanar® (bromek glikopirionium) w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia się oraz jego wpływ na QoL (ocena w zwalidowanej skali DIS);
- ocena nasilenia i częstości ślinienia się (ocena w skali DSFS oraz mTDS);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.

BADANIA

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepię badania *SALIVA (Fayoux 2024)* obejmujące dzieci z ciężkim ślinotokiem wtórnym do przewlekłych zaburzeń neurologicznych, w tym porażenia mózgowego. Badanie to, wraz z jego otwartą fazą przedłużoną (*Fayoux 2025*), charakteryzuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną i zastosowaniem zwalidowanej skali DIS do oceny skuteczności leczenia glikopirionem.

Dodatkowo uwzględniono wyniki badania *Parr 2017* o wysokiej jakości metodologicznej, w którym zastosowano jako komparator plastry z hioscyną – interwencję niestosowaną rutynowo w polskiej praktyce klinicznej. Dlatego w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki ramienia z GLI. Uzupełniając uwzględniono badania *Zeller 2012a* i *Mier 2000*, w których porównywano GLI z placebo, jednak ich wiarygodność ograniczają istotne braki metodologiczne, w tym użycie niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywna ocena jakości dokonana przez CADTH. Analiza została także rozszerzona o dane z długoterminowego badania *Zeller 2012b* oraz liczne badania obserwacyjne (*Orriens 2025, Ozdubak 2025, Orriens 2024, Papandreou 2024, Zanon 2021*,

Reid 2019), dostarczające dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa glikopironianu w praktyce klinicznej.

SKUTECZNOŚĆ

Pierwszorzędowy punkt końcowy w randomizowanym badaniu *SALIVA* oceniano w populacji ITT obejmującej wszystkich randomizowanych chorych. Mediana zmiany całkowitego wyniku w skali DIS od wartości początkowej zmniejszyła się o 29,5 pkt. wśród chorych leczonych GLI oraz o 1 pkt. w grupie PLC, co stanowiło istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji. Poprawa była zauważalna już w 28. dniu i była znamienna statystycznie. Wyniki analiz wrażliwości potwierdziły trwałość efektu, a w przedłużonej fazie badania *SALIVA OLSE* odnotowano dalszą poprawę – mediana zmiany DIS zmniejszyła się o 39 pkt. po 36 tygodniach leczenia oraz o 18 pkt. u chorych, którzy przeszli z placebo na glikopironium.

Istotnie większy odsetek chorych otrzymujących GLI osiągnął odpowiedź kliniczną (poprawa w skali DIS $\geq 13,6$ pkt.) zarówno w 28. dniu (61,4% vs 27,9%), jak i w 84. dniu badania (63,6% vs 34,9%). Dobrą odpowiedź (≥ 28 pkt.) odnotowano u 52,3% chorych leczonych glikopironium, przy zachowaniu istotności statystycznej po korekcie względem wartości początkowej. W przedłużonej fazie badania odpowiedź na leczenie wystąpiła u około 81% chorych, a dobra odpowiedź u około 70% w 252. dniu terapii. W grupie, która przeszła z placebo na GLI, odpowiedź odnotowano u około 60% dzieci.

W grupie chorych leczonych GLI zaobserwowano istotną poprawę w pytaniu skali DIS dotyczącym jakości życia dziecka, ze medianą zmiany wynoszącą 3 punkty w 28. i 84. dniu, względem wartości początkowej wynoszącej 8 pkt. W grupie kontrolnej nie odnotowano poprawy, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Leczenie GLI spowodowało również znaczącą redukcję wpływu ślinienia na życie rodziny – mediana zmniejszyła się o 2 punkty w 28. dniu oraz o 2,5 pkt. w 84. dniu. W przedłużeniu badania kontynuacja terapii GLI doprowadziła do wysoce istotnej redukcji wyników w pytaniach dotyczących wpływu ślinienia na życie dziecka i rodziny, także u chorych przechodzących z placebo na GLI. Wyniki te potwierdzają obserwacje z fazy głównej badania. Wypełnienie kwestionariusza DISABKIDS-37 przez rodziców było niskie, co mogło wpłynąć na brak istotnych różnic między grupami. Analiza kwestionariusza wypełnionego przez dzieci była niemożliwa ze względu na bardzo niską liczbę uczestników.

W badaniu *Parr 2017* po 4 tygodniach terapii GLI zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w skali DIS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Wynik ten uległ redukcji o 26,8 pkt względem wartości początkowych. Kierunek zmian utrzymał się również w 12. tygodniu leczenia, w którym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS o 28,3 pkt względem wartości początkowych. Należy podkreślić, że minimalną istotną klinicznie różnicę wyniku w skali DIS określono na 13,6 punktu. W związku z tym wyniki odnotowane w badaniu *Parr 2017* świadczą o wysokiej skuteczności interwencji.

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

W badaniu *Parr 2017* oceniano ponadto ogólną satysfakcję z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM¹. Po 4 tygodniach leczenia średni wynik kwestionariusza w domenie *ogólne zadowolenie* wyniósł 86 pkt. Zbliżone wyniki odnotowano również w przypadku podskal: *skuteczność* i *wygoda*. Natomiast w podskali *zdarzenia niepożądane* zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 pkt. Wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji były spójne z wynikami po 4 tygodniach terapii. Wyniki kwestionariusza TSQM wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia GLI.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Zeller 2012a* stanowił „dychotomizowany mTDS”, zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie. Skala ta składa się z 9 punktów, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 73,7% chorych w grupie GLI oraz 17,6% w grupie PLC. Należy przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie raportowano wśród 52,6% chorych.

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

¹ Kwestionariusz składa się z 4 podskal (Skuteczność, Zdarzenia niepożądane, Udogodnienie, Ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100 pkt.

Analiza skuteczności została ponadto uzupełniona o wyniki z licznych badań obserwacyjnych odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną.

W badaniach RWE wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia ślinotoku mierzoną skalą DIS u chorych leczonych bromkiem glikopironium. W badaniu *Ozbudak 2025* po 4 tygodniach terapii wynik DIS zmniejszył się o 20 pkt, a po 12 tygodniach o około 48 pkt. W badaniu *Reid 2019* po 11,3 tygodniach leczenia odnotowano średnią redukcję wyniku DIS o 26,9 pkt. Analogiczna zależność została zaobserwowana po 12 miesiącach terapii w badaniu *Papandreou 2024*, gdzie średnia zmiana wyniku dla skali DIS osiągnęła wartość 21,5 pkt., natomiast w badaniu *Zanon 2021* 22,3 pkt.

Wśród chorych leczonych GLI w badaniu *Zanon 2021* zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w obu domenach skali DSFS. Średnia redukcja nasilenia ślinienia wyniosła 1,2 pkt., a częstości ślinienia 0,8 pkt. W badaniu *Ozbudak 2025* również wykazano poprawę, z redukcją wyniku DSFS o około 2 pkt. po 4 tygodniach i o około 6 pkt. po 12 tygodniach leczenia, co potwierdza skuteczność glikopironium w zmniejszaniu nasilenia i częstości ślinotoku.

Wyniki uzyskane w ramach innych skal ocen, takich jak vNRS oraz skale jakości życia, były zgodne z wynikami dla głównych punktów końcowych, potwierdzając skuteczność bromku glikopironium w redukcji nasilenia ślinotoku oraz poprawie funkcjonowania i jakości życia chorych.

BEZPIECZEŃSTWO

Do 84. dnia badania *SALIVA* działania niepożądane wystąpiły u 50,0% dzieci leczonych GLI oraz u 34,9% dzieci z grupy placebo. Najczęściej zgłaszano zaparcia (20,5%), suchość jamy ustnej (6,8%) i wymioty (6,8%) w grupie glikopironium oraz zaparcia (16,3%), biegunkę (7,0%) i zmęczenie (7,0%) w grupie kontrolnej. Działania niepożądane były główną przyczyną przerwania terapii – u 15,9% chorych leczonych GLI. W przedłużonym badaniu profil bezpieczeństwa pozostawał podobny, przy czym na początku leczenia zgłaszano więcej działań niepożądanych. Najczęstsze to zaparcia (29,7%) i suchość w jamie ustnej (10,8%). W badaniu *SALIVA* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77,3% chorych w grupie interwencji i 69,8% w grupie kontrolnej, różnica nie była istotna statystycznie. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie kontrolnej.

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

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

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

W badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej zdarzenia niepożądane występowały u 42,2–77,4% chorych leczonych GLI, najczęściej były to suchość jamy ustnej (do 26,2%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (do 45,2%). Nie odnotowano nieoczekiwanych zdarzeń ani konieczności przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U części chorych stosujących GLI powyżej 24 tygodni obserwowano nasilenie się zdarzeń niepożądanych, często związane ze zwiększeniem dawki leku.

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

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Sialanar® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną obecnie metodę objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinitoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat



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

18

z mózgowym porażeniem dziecięcym. W populacji tej istnieje silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań), celem analizy klinicznej dla leku Sialanar® (bromek glikopironium, GLI) stosowanego w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem (CP) dziecięcym jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.5.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa bromku glikopironium przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.2.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali IHE [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2024].

W załączniku 22.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Przegląd systematyczny dla bromku glikopironium

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy ze ślinotokiem) oraz interwencji badanej (bromek glikopironium). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania

porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

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

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla bromku glikopironium w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku w populacji pediatrycznej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 22.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 22.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji obejmującej chorych z ciężką postacią ślinotoku oraz z przewlekłym zaburzeniami neurologicznymi.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli chorzy.
Interwencja	Bromek glikopirionium stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) <i>ChPL Sialanar®</i> .	Inna niż wymieniona.
	Jako komparatory wskazano: • brak leczenia.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory³	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 231 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 20 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 70 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 22 publikacje, w tym:

- 12 publikacji do opisu badań pierwotnych: *Fayoux 2024, Fayoux 2025, Parr 2017, Zeller 2012a, Zeller 2012b, Mier 2000, Orriens 2024, Orriens 2025, Ozbudak 2025, Papandreou 2024, Zanon 2021, Reid 2019*;
- 3 publikacje do opisu badań wtórnych (*Bradford 2024, You 2021, Sridharan 2018*);

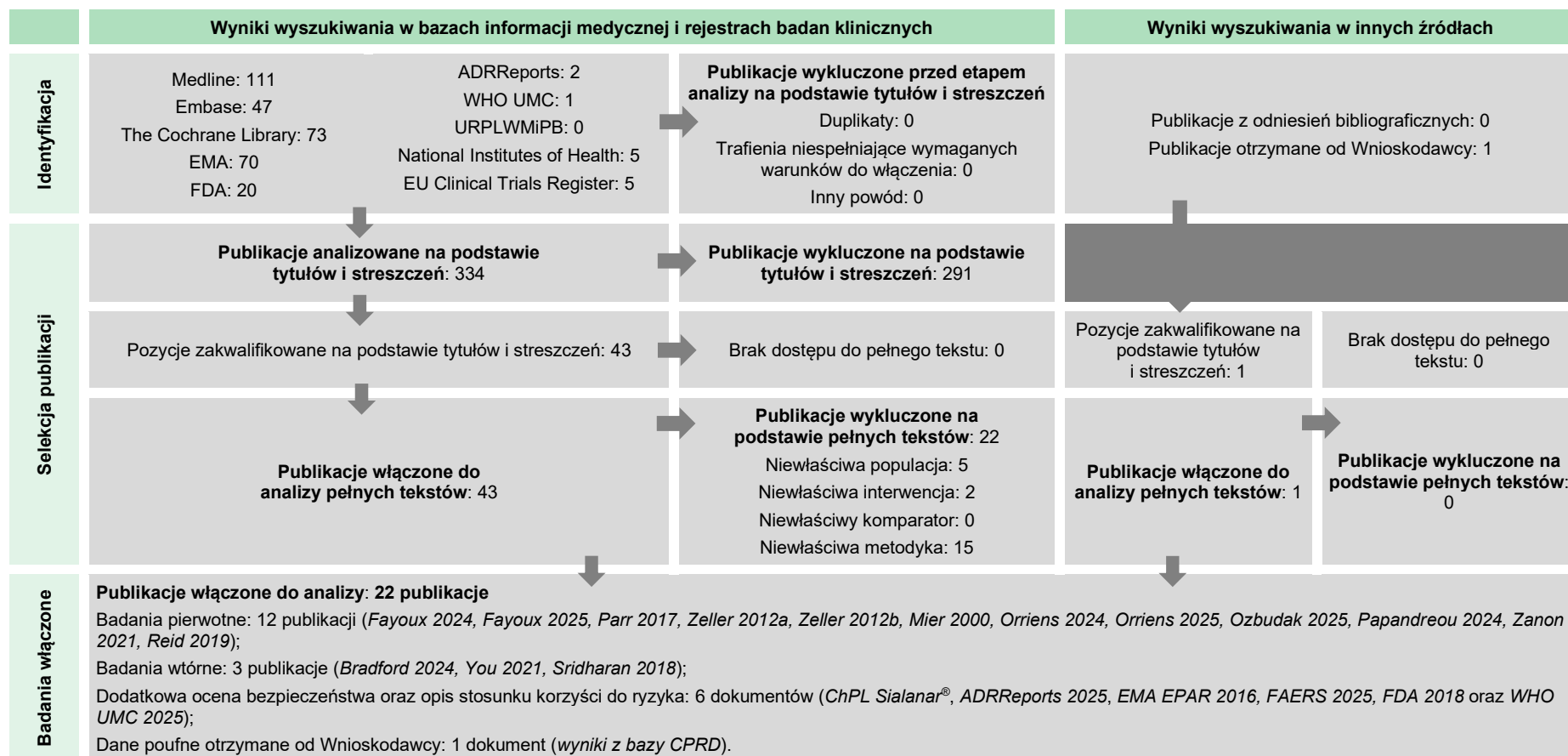
-
- 6 publikacji do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL Sialanar®*, *ADRReports 2025*, *EMA EPAR 2016*, *FAERS 2025*, *FDA 2018* oraz *WHO UMC 2025*;
 - 1 publikację poufną od Wnioskodawcy: *wyniki z bazy CPRD*⁵.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 22.7

⁵ Baza Danych Badań Praktyki Klinicznej

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.5. Badania włączone

3.5.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne: *Bradford 2024*, *You 2021* oraz *Sridharan 2018*, spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Odnaleziono ponadto 4 przeglądy systematyczne, które również spełniły ww. kryteria: *Walsche 2012*, *Eiland 2012*, *Evatt 2012* oraz *Jongerius 2003*, jednakże ograniczono się jedynie do opisu najnowszych.

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przegląd *You 2021* charakteryzuje się niską jakością, a przeglądy *Bradford 2024* oraz *Sridharan 2018* bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż w odnalezionych przeglądach przeszukiwanie baz w publikacjach *You 2021* oraz *Sridharan 2018* zakończono nie później niż w kwietniu 2020 r., a w badaniu *Bradford 2024* nie podano daty wyszukiwania, należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność leków antycholinergicznym w terapii ślinotoku u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, w tym z mózgowym porażeniem dziecięcym. Glikopironium stanowi dotychczas najczęściej badany lek – we wszystkich siedmiu badaniach włączonych w przeglądzie *You 2021* wykazano poprawę parametrów ślinienia. Ponadto skuteczność GLI była podobna jak w przypadku komparatorów, jednak profil bezpieczeństwa był korzystniejszy, przez co jest on rekomendowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu ciężkiego ślinotoku.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 22.4 i 22.5.

3.5.2. Badania pierwotne

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

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

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie *SALIVA*, przeprowadzone we Francji. Składało się ono z dwóch faz: zaślepionej (*Fayoux 2024*) oraz otwartej fazy przedłużonej (*Fayoux 2025*). Badaniem objęto dzieci z ciężkim ślinotokiem wtórnym do przewlekłych zaburzeń neurologicznych (m.in. porażenia mózgowego, zespołu Angelmana, zespołu Retta, padaczki, stwardnienia zanikowego bocznego, upośledzenia umysłowego). W fazie zaślepionej 43,2% chorych leczonych GLI oraz 55,8% dzieci otrzymujących placebo miało rozpoznane porażenie mózgowe. W fazie otwartej odsetki te wynosiły odpowiednio 40,5% i 54,1%. Należy podkreślić, że w badaniu zastosowano produkt leczniczy Sialanar® dawkowany zgodnie z ChPL. Badanie to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną, a jego wyniki oparte są o zwalidowaną skalę wpływu ślinienia (DIS).

Ponadto zaprezentowano wyniki randomizowanego badania *Parr 2017*, cechującego się wysoką jakością metodologiczną. W badaniu komparator stanowią plastry z hioscyną, [REDACTED]. W związku z tym zgodnie z zakresem niniejszej analizy przedstawiono jedynie ramię interwencji.

Dodatkowo zaprezentowano także wyniki badań *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*, zawierających bezpośrednie porównanie GLI z placebo (PLC). Należy jednak mieć na uwadze znaczne ograniczenia metodologiczne związane z jakością tych badań wynikające m.in. z zastosowania w nich niezwalidowanej zmodyfikowanej skali oceny mTDS, a także negatywną ocenę jakości tych badań przez CADTH. Ponadto analiza została uzupełniona o eksperymentalne badanie z dłuższym okresem obserwacji tj. *Zeller 2012b* oraz o liczne badania obserwacyjne *Orriens 2025*, *Ozdubak 2025*, *Orriens 2024*, *Papandreou 2024*, *Zanon 2021* i *Reid 2019*.

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

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

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

Odnaleziono również sześć badań obserwacyjnych, w tym jednoramienne, prospektywne badanie *Orriens 2025* prowadzone w ośrodku w Niderlandach. Obejmowało ono chorych ze ślinotokiem przednim lub tylnym, leczonych produktem leczniczym Sialanar®. Zidentyfikowano również dwa jednoramienne, retrospektywne badania *Ozdubak 2025* oraz *Orriens 2024*. W prospektywnym badaniu kohortowym *Papandreou 2024* uczestniczyły dzieci leczone fizjoterapią, bromkiem ipratropium, GLI, triheksyfenidylem, toksyną botulinową typu A oraz chirurgicznie z powodu ślinotoku. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku opieki specjalistycznej. Intensywny program fizjoterapii był oferowany dzieciom, u których wiek, poziom uwagi, współpraca oraz zdolności poznawcze zostały uznane przez logopedów za odpowiednie. Jej celem była poprawa funkcji języka i mięśni twarzy w zakresie połykania śliny. Wybór doustnego leku przeciwcholinergicznego jako terapii pierwszego rzutu był uzależniony od obecności lub braku dyskinezji. Dzieci, u których trudności z kontrolą śliny były związane z zaburzeniami ruchowymi o charakterze dyskinetycznym, otrzymywały początkowo triheksyfenidyl, natomiast dzieci bez objawów dyskinezji – GLI. Badanie *Zanon 2021* stanowiło nieliczną próbę, obejmującą populację pediatryczną chorych leczonych GLI we włoskim szpitalu dziecięcym. Pomimo retrospektywnego charakteru badania, zastosowano w nim długi okres obserwacji. Kolejną publikacją było prospektywne badanie *Reid 2019*, porównujące stosowanie triheksyfenidylu, glikopironium oraz plastrów ze skopolaminą wśród chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ślinienia się. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia z glikopironium – nie analizowano danych z ramienia referencyjnego, ponieważ nie spełniało ono kryterium włączenia do niniejszej analizy. W publikacji podkreślono, że badanie *Reid 2019* miało na celu dostarczyć lekarzom wskazówek dotyczących wyboru najbardziej odpowiedniego leku i udostępnić informacje w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa oraz przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy podkreślić, że badania obserwacyjne, mimo zróżnicowanego okresu obserwacji, badanej populacji oraz jakości metodologicznej, stanowią cenne uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych.

We wszystkich badaniach eksperymentalnych oprócz *Zeller 2012b* uczestniczyli chorzy z ciężkim i obfitym ślinotokiem. U 32,1% chorych uczestniczących w badaniu *Zeller 2012b* występował umiarkowany ślinotok, podgrupa ta nie spełniała kryterium populacji określonego w *ChPL Sialanar®*. Wyniki z ww. badania zdecydowano się jednak przedstawić ze względu na dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu *Parr 2017* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wyniósł 29%. U pozostałych chorych uczestniczących w badaniu występowały inne zaburzenia neurologiczne. W badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000*

odsetek chorych z CP wyniósł odpowiednio 84% i 92%. W badaniu *Zeller 2012b* uczestniczyło 70% chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym. Natomiast w badaniach obserwacyjnych *Zanon 2021* i *Reid 2019* odsetek ten był znacząco niższy i wynosił odpowiednio 33% i 36%. W badaniach *Orriens 2025*, *Orriens 2024* oraz *Papandreou 2024* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wynosił odpowiednio 22,7%, 49,2% oraz 48,4%, natomiast w badaniu *Ozdubak 2025* wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy, w tym dla 45 chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym.

Należy podkreślić, że w ocenie skuteczności leczenia ślinotoku kluczowe znaczenie ma jego nasilenie, a nie choroba neurologiczna, w przebiegu której występuje ślinotok. W związku z tym wiarygodność wnioskowania należy ocenić jako wysoką, ponieważ we wszystkich badaniach eksperymentalnych oprócz *Zeller 2012b* brali udział chorzy ze ślinotokiem o nasileniu ciężkim do obfitego.

Warto zaznaczyć, że w badaniach *SALIVA* oraz *Orriens 2025* zastosowano produkt leczniczy Sialanar® ściśle odpowiadający temu analizowanemu w niniejszym raporcie, podczas gdy w pozostałych badaniach wykorzystywano preparaty zawierające tę samą substancję czynną.

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

W badaniu *Mier 2000* zastosowano pokruszone i zamknięte w żelatynowej kapsułce tabletki Robinul® zawierające glikopironium. W badaniu zastosowano następujące dawkowanie dla dzieci o wadze <30 kg: tydzień 1: 0,6 mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę. W przypadku dzieci o wadze >30 kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę; tydzień 4: 3,0 mg/dawkę. Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI wśród 27 dzieci, które ukończyły badanie, wynosiła 2,49 mg na dawkę (zakres: 1,2; 3,0 mg). Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI na kilogram masy ciała wynosiła 0,11 mg/kg na dawkę (zakres: 0,04; 0,2 mg/kg). W związku z tym na podstawie badania *Mier 2000* określono, że dawkowanie GLI można rozpoczynać od 0,04 mg/kg trzy razy na dobę.

W badaniu *Ozdubak 2025* podobnie jak w badaniu *Mier 2000* zastosowano produkt leczniczy Robinul® w postaci tabletek. Glikopironium dawkowano stopniowo zwiększając dawkę od 1. do 4. tyg. co tydzień do dawki potrzebnej do zahamowania ślinotoku, do maksymalnej

dopuszczalnej dawki lub do dawki powodującej akceptowalne zdarzenia niepożądane. Następnie dzieci kontynuowały przyjmowanie leku w dawce stosowanej od 4. tyg. przez kolejne 8 tyg. Tabletki podawano 3 razy dziennie zaczynając od dawki 40 µg/kg/dawkę w 1. tyg., 60 µg/kg/dawkę w 2. tyg., 80 µg/kg/dawkę w 3. tyg. do 100 µg/kg/dawkę w 4. tyg. Lek podawano doustnie lub przez zgłębnik.

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

W badaniu obserwacyjnym *Zanon 2021* roztwór glikopironium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzano w aptece Instytutu Pediatrii z użyciem buforu fosforanowego w celu uzyskania pH⁷ ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. W publikacji podano informację, że początkowa dawka roztworu glikopirrolatu wynosi zazwyczaj 0,02 mg/kg trzy razy na dobę, a maksymalna zalecana dawka wynosi 0,1 mg/kg trzy razy na dobę, nie przekraczając 1,5-3 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Dawkowanie jest więc zgodne z *SmPC Cuvposa®*.

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EMA EPAR 2016* dane z porównawczego badania biodostępności przeprowadzonego przez Wnioskodawcę u zdrowych osób dorosłych

⁷ Ilościowa skala kwasowości i zasadności roztworów wodnych związków chemicznych

wskazują, że Sialanar® (0,4 mg/ml) jest średnio o około 25% bardziej biodostępny niż Cuvposa®. Maksymalna ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki 2 mg produktu leczniczego Sialanar® jest o około 21% większa niż po podaniu takiej samej dawki produktu Cuvposa®. W związku z tym w *ChPL Sialanar®* określono o 20% mniejszą dawkę początkową i o 20% mniejsze przyrosty dawki, co odzwierciedla fakt, że ekspozycja po podaniu leku Sialanar® jest w przybliżeniu o 20-25% większa niż po podaniu produktu Cuvposa®. W *EMA EPAR 2016* określono, że schemat dawkowania bromku glikopironium określony w *ChPL Sialanar®* jest właściwy [EMA EPAR 2016].

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

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 22.6.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badania randomizowane							
SALIVA	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo (<i>Fayoux 2024</i>). Otwarta faza przedłużona badania (<i>Fayoux 2025</i>), wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	3 miesiące fazy zaślepionej badania oraz 6 miesięcy fazy przedłużonej badania bez zaślepienia	Chore dzieci z ciężkim ślinotokiem związanym z przewlekłym zaburzeniem neurologicznym	Badanie <i>Fayoux 2024</i> : Faza zaślepiona: Grupa badana: GLI n=44; Grupa kontrolna: PLC n= 43. Badanie <i>Fayoux 2025</i> Faza otwarta: Grupa kontynuująca leczenie GLI: n= 37 Grupa PLC->GLI: n= 37	GLI: - stężenie 1 dawki: ~12,8 µg/kg - stężenie 2 dawki: ~25,6 µg/kg - stężenie 3 dawki: ~38,4 µg/kg - stężenie 4 dawki: ~51,2 µg/kg - stężenie 5 dawki: ~64,0 µg/kg	Placebo
Parr 2017	RCT, pojedynczo zaślepione, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA;	Jadad: 4/5 (badanie zaślepione pojedynczo).	12 tygodni	Chore dzieci z problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych.	Grupa badana: Hioscyna (HIO) n=49; Grupa kontrolna: GLI n= 41.	Schemat dawkowania leku w grupie HIO wyglądał następująco: tydzień 1: ¼ plastra; tydzień 2: ½ plastra; tydzień 3: ¾ plastra; tydzień 4: cały plaster. Plaster był zwykle umieszczany pod uchem z nałożonym na niego	Schemat dawkowania w grupie GLI wyglądał następująco: tydzień 1: 40 µg/kg/dawkę; tydzień 2: 60 µg/kg/dawkę; tydzień 3: 80 µg/kg/dawkę; tydzień 4: 100 µg/kg/dawkę. Stosowano

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .					opatrunkiem okluzyjnym i wymieniany co 3 dni.	maksymalnie 2 mg leku na dawkę, dawkując lek 3 razy/dobę. Lek był podawany doustnie lub przez rurkę do karmienia.
Zeller 2012a	Badanie RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	Listopad 2002 r. - kwiecień 2007 r. ⁸ Okres obserwacji wynosił 8 tygodni	Chore dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych.	Grupa badana: GLI n=19; Grupa kontrolna: PLC n= 17.	Podczas pierwszych 4 tygodni dawki były miareczkowane co tydzień do uzyskania optymalnej odpowiedzi, ale nie przekraczały 1,5-3,0 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Optymalna tolerowana dawka została osiągnięta w 4. tygodniu. Oceniano pięć poziomów dawek (0,02 mg/kg trzy razy dziennie, 0,04 mg/kg trzy razy dziennie, 0,06 mg/kg trzy razy dziennie, 0,08 mg/kg trzy razy dziennie i 0,1 mg/kg trzy razy dziennie). Po osiągnięciu optymalnego poziomu dawki, chorzy kontynuowali przyjmowanie tego samego leku i dawki, łącznie przez 8 tygodni.	Doustny roztwór PLC (o podobnym kolorze i smaku GLI) trzy razy dziennie.

⁸ Tymczasowo wstrzymano zapisy od listopada 2005 do września 2006 (10 miesięcy) do czasu otrzymania przez GLI statusu leku sierocgo.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Mier 2000	Badanie RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, naprzemienne, mające na celu ustalenie dawki optymalnej; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji, brak opisu sposobu zaślepienia)	8 tygodni, po czym następował 1-tygodniowy okres pozbywania się z ustroju uprzednio stosowanych substancji. Kolejno miał miejsce drugi – również tygodniowy okres obserwacji, po którym następowało odwrotne przydzielenie chorych do ramion, trwające również 8 tygodni	Chore dzieci w problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych	Grupa badana: GLI i PLC n=37	Dzieci o wadze <30kg: tydzień 1: 0,6mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę; Dzieci o wadze >30kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę; tydzień 4: 3,0 mg/dawkę;	PLC (tabletki ze sproszkowanej laktozy lub celulozy). Interwencję lub PLC podawano drogą doustną 3 razy dziennie: rano, wczesnym popołudniem i wieczorem.
Jednoramienne badanie eksperymentalne							
Zeller 2012b	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, stanowiące	Skala IHE : 16/18 (brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania; brak	kwiecień 2007 r. - maj 2008 r. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	Chore dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub	Grupa badana: GLI n=137.	Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg masy ciała (m.c.) trzy razy na dobę, a następnie miareczkowano ją po 0,02 mg/kg m.c. co 5-7 dni	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	przedłużenie badania <i>Zeller 2012a</i> ; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	opisu leczenia wspomagającego);		innych schorzeń neurologicznych.		przez 4 tygodnie do optymalnej dawki podtrzymującej ⁹ lub maksymalnej dawki 0,1 mg/kg m.c., ale nie większej niż 3 mg trzy razy na dobę.	
Badania obserwacyjne RWE¹⁰							
Ozdubak 2025	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, porównawcze, RWE; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 15/18 (badanie przeprowadzono retrospektywnie; brak informacji na temat tego, że chorzy byli rekrutowani kolejno; brak opisu leczenia wspomagającego)	12 tyg.	Chorzy ≥4 r.ż. z zaburzeniami neurologicznymi tj. rozpoznane porażenie mózgowe, encefalopatii padaczkowej lub spektrum autyzmu bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego.	Grupa badana CP: N=45	Chorzy stosowali GLI w postaci tabletek (1 mg Robinul®). Dawkowanie było stopniowo zwiększane co tydzień od 1. do 4. tyg., do dawki potrzebnej do zahamowania ślinotoku, lub do maksymalnej dopuszczalnej dawki, lub do dawki powodującej akceptowalne zdarzenia niepożądane. Następnie dzieci kontynuowały przyjmowanie leku w dawce stosowanej od 4. tyg. przez kolejne 8 tyg.	n/d

⁹ Optymalna dawka została zdefiniowana jako taka, przy której chory odniósł maksymalną korzyść z zastosowania leku (największa poprawa w zakresie ślinienia się) przy minimalnych działaniach niepożądanych, przy czym zwiększenie i zmniejszenie dawki zostało ustalone przez badacza w porozumieniu z rodzicem/opiekunem.

¹⁰ Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Tabletki GLI podawano 3 razy dziennie: 1. tyg.: 40 µg/kg/dawkę, 2. tyg.: 60 µg/kg/dawkę, 3. tyg.: 80 µg/kg/dawkę, 4. tyg.: 100 µg/kg/dawkę do maksymalnie 3 mg/dobę. Lek podawano doustnie lub przez zgłębnik.	
Orriens 2025	Badanie długookresowe, obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 16/18 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak opisu leczenia wspomagającego).	24 tygodnie – ocena skuteczności 12 miesięcy – ocena bezpieczeństwa.	Dzieci z zaburzeniami neurologicznymi z przednim lub tylnym ślinotokiem leczone GLI.	Grupa badana: N=22.	GLI o stężeniu 320 µg/ml (Sialanar®), w większości przypadków (85,2%) był podawany trzy razy dziennie. Większość dzieci (82,0%) przyjmowała lek doustnie, natomiast u pozostałych GLI był podawany przez gastrostomię. Leczenie GLI rozpoczynano od ostrożnej dawki: mediana dawki dziennej: 37,6 µg/kg, odstęp międzykwartylowy (IQR): 7,31 µg/kg, która była stopniowo dostosowywana w celu osiągnięcia równowagi między pożądanym efektem a ryzykiem działań niepożądanych. Ostatecznie mediana dawki dziennej ustabilizowała się na poziomie 105,1 µg/kg (IQR: 61,2 µg/kg).	n/d.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Orriens 2024	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 15/18 (badanie retrospektywne, przeprowadzone w 1 ośrodku, brak opisu leczenia wspomagającego).	Mediana 16 miesięcy (IQR 52 miesiące).	Dzieci z zaburzeniami nieprorozwojowymi z przednim lub tylnym ślinotokiem.	Grupa badana: N=61	Mediana maksymalnej dawki GLI: 0,1 mg/kg/dzień (IQR: 0,08). Sześciu dzieciom (9,8%) podano maksymalne dawki niższe niż zalecana dawka początkowa, a dwójce dzieci (3,3%) ostatecznie podano dawki wyższe niż maksymalna zalecana dawka.	n/d.
Papandreu 2024	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: 0; Punkt końcowy: *.	12 miesięcy, zakres 12,5-102 miesięcy.	Dzieci z zaburzeniami neurologicznymi ze ślinotokiem.	Grupa GLI: n=150 Grupa fizjoterapii: n=9	GLI w dawce: - początkowa dawka podawana raz dziennie: 0,25 mg jeśli chory waży mniej niż 15 kg, 0,5 mg jeśli chory waży 15-25 kg oraz 1 mg jeśli chory waży więcej niż 25 kg; - zwiększanie dawki co 1-2 tygodnie do 2 dziennie, a następnie do 3 dziennie; - dalsze zwiększanie dawki do maksymalnej dawki 0,04 mg/kg na dawkę podawanie 3 razy dziennie.	Fizjoterapia jamy ustnej oraz twarzy.
Zanon 2021	Badanie obserwacyjne, retrospektywne,	IHE: 14/18 (badanie retrospektywne; badanie	Średni okres obserwacji: 14,3 miesiąca	Chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się.	Grupa badana: GLI n=21;	Roztwór glikopirionium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzonego z użyciem buforu fosforanowego w	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	jednoramienne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	przewodzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno, brak opisu leczenia wspomagającego).				celu uzyskania pH ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. Interwencja była podawana drogą doustną.	
Reid 2019	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **	52 tygodnie lub mniej, w przypadku potrzeby wcześniejszego odstawienia leku.	Chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się.	Grupa badana: GLI n=62.	Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania GLI.	n/d

3.5.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 22.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.6.

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

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
mTDS	<i>Zeller 2012a</i>	Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012a</i> obejmował: • odpowiedź na leczenie, opartą o zmianę stopnia (nasilenia i częstotliwości) ślinienia się, mierzonego przez rodziców/opiekunów za pomocą skali mTDS. Oceny dokonywano na początku badania oraz w tygodniach 2., 4., 6. i 8. mTDS składa się z 9-punktowej skali, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często; • odpowiedź na leczenie, definiowaną jako poprawa wyniku w skali mTDS o co najmniej 3 punkty w 8. tygodniu leczenia.	Im wartości parametrów nasilenia i częstotliwości ślinienia się są bliższe wartościom prawidłowym (im są niższe) tym większa skuteczność leczenia.	mTDS, ze względu na subiektywny charakter oceny wyników stanowi ograniczenie badania [NICE 2017]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
	<i>Zeller 2012b</i> <i>Mier 2000</i>	Pierwszorzędowy punkt końcowy (TDS) początkowo był definiowany jako odsetek chorych odpowiadających na leczenie na podstawie zmiany stopnia (nasilenia i częstotliwości) ślinienia. Na prośbę FDA zastąpiono go "dychotomizowanym mTDS", zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie. Drugorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012a</i> obejmował: • dobowy średni wynik w skali mTDS w ocenie rodzica/opiekuna w tygodniach 2, 4 i 6; Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Zeller 2012b</i> obejmował: • odpowiedź na leczenie, definiowaną jako poprawa wyniku w skali mTDS o co najmniej 3 punkty w 24. tygodniu względem początku badania		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Mier 2000</i> obejmował: - średni wynik w skali oceny stopnia nasilenia (DS) (mTDS) po 4. tygodniu stosowania najwyższej dawki; - odsetek chorych z poprawą wyniku w skali DS (mTDS) o co najmniej 4 punkty w zależności od poziomu dawki.		
DIS	<i>Fayoux 2025</i> <i>Ozbudak 2025</i> <i>Fayoux 2024</i> <i>Papandreou 2024</i> <i>Zanon 2021</i> <i>Reid 2019</i> <i>Parr 2017</i> <i>Reid 2008</i>	Pierwszorzędowy punkt końcowy w <i>badaniu Parr 2017</i> obejmował: - średni wynik w skali DIS po 4 tygodniach leczenia. DIS jest narzędziem przeznaczonym dla rodziców i opiekunów dzieci, u których występuje ślinotok. Składa się z 10 pytań, a na każde z nich należy odpowiedzieć, korzystając z 10-punktowej skali, w której wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ ślinienia się na jakość życia. Pytania mają na celu ocenę postrzegania przez rodziców stopnia zaawansowania ślinotoku, a także uwzględnienie aspektu społecznego, samopoczucia dziecka i wpływu na opiekuna. Zmiana o 9 lub 10 pkt. oznacza bardzo dobrą lub doskonałą redukcję ślinienia, 7 lub 8 pkt. – dobrą redukcję, 5 lub 6 pkt. – znikomą redukcję lub jej brak, a wynik poniżej 5 pkt. – pogorszenie stanu (wzmoczone ślinienie) [Reid 2010]. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>SALIVA (Fayoux 2024)</i> obejmował: - zmianę wyniku w przetłumaczonej na język francuski skali DIS – DIS-F od wartości początkowej do 84. dnia badania. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> stanowiła średnia zmiana w skali DIS względem wartości początkowych w 4. i 12. tygodniu badania. W badaniu <i>Zanon 2021</i>, <i>Reid 2019</i> oraz <i>Reid 2008</i> oceniano:	Im niższa wartość w zakresie 100-punktowej skali tym większa skuteczność leczenia.	Skala DIS została opracowana w celu oceny długoterminowych zmian w zakresie wpływu ślinienia się u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi. Używa się jej w celu ilościowego określenia krótko- i średnioterminowych korzyści z leczenia i kontrolowania ślinienia się. Domeny zawarte w ostatecznej wersji skali DIS zostały wybrane ze względu na ich zdolność do zmiany po interwencji i były oceniane w 10-punktowej skali, aby zoptymalizować poziom ich czułości. Ze względu na fakt, iż poziom ślinienia się nie jest jednostajny w czasie, każda domena jest oceniana w odniesieniu do tygodnia, w celu zminimalizowania

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		- średni wynik w skali DIS; - częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DIS. W badaniu <i>Fayoux 2025</i> raportowano średnią zmianę w skali DIS względem wartości początkowych w 252. dniu badania oraz zmianę wartości między dniem 84 a 252. Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu <i>SALIVA (Fayoux 2024)</i> stanowiły: - średnia zmiana w skali DIS względem wartości początkowych w 28. dniu badania; - odsetek chorych odpowiadających na leczenie (poprawa DIS $\geq 13,6$ punktu) w dniach 28 i 84; - odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (poprawa DIS ≥ 28 punktów) w dniu 84; - zmiana liczby używanych śliniaków lub ubrań (DIS, pozycja 3) w ciągu 7 dni w dniach 28 i 84; - zmiana w DIS, pozycja 9: „W jakim stopniu ślinienie wpływało na życie Twojego dziecka?” – od wartości początkowej do dni 28 i 84; - zmiana w DIS, pozycja 10: „W jakim stopniu ślinienie dziecka wpływało na Ciebie i życie Twojej rodziny?” – od wartości początkowej do dni 28 i 84. Kwestionariusz DIS-F był wypełniany przez badacza w formie wywiadu z tym samym rodzicem lub opiekunem (jeśli to było możliwe). W badaniu <i>Papandreou 2024</i> oceniano zmianę wyniku w skali DIS od wartości początkowej co każde 3 miesiące, z minimalnym okresem obserwacji 12. miesięcy. W badaniu oceniano również oddzielnie domenę skali DIS dotyczącą jakości życia, której wyniki mieściły się w przedziale 0–10 punktów. W badaniu <i>Ozdubak 2025</i> oceniono średni wynik w skali DIS w momencie rozpoczęcia leczenia, a następnie w 4. i 12. tyg. leczenia.		zmienności pomiaru [Reid 2010]. Badania potwierdzają przydatność skali DIS jako narzędzia oceny wpływu interwencji kontrolujących wydzielanie śliny na ślinienie się u dzieci z zaburzeniami rozwoju. Wykazano, że skala zachowuje się zgodnie z oczekiwaniami w badaniach nad poprawnością, ma dobrą rzetelność powtarzalności testu wśród dzieci ze stabilną postacią choroby i reaguje na zmiany u dzieci, które zostały poddane interwencji w zakresie kontroli ślinienia [Reid 2010]. Jest to równoznaczne z tym, że różnica między dwiema parami pomiarów powinna znajdować się w granicach dwóch odchyłeń standardowych od średniej [Reid 2010]. Minimalna klinicznie istotna różnica wyniku według DIS została oszacowana na 12,5 punktu [Reid 2019] lub

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				13,6 punktu [Fayoux 2024].
Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia (DSFS)	<i>Orriens 2025</i> <i>Ozbudak 2025</i> <i>Zanon 2021</i> <i>Parr 2017</i>	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> obejmował: - zmianę średniego wyniku w skali DSFS (między wartością wyjściową, 4. tygodniem i 12. tygodniem) Skala DSFS służy do oceny nasilenia i częstotliwości ślinienia się. Stopień nasilenia (DS) ślinienia oceniany jest przy pomocy 5-stopniowej domeny od 1 (suchy) do 5 (obfite ślinienie się). Częstotliwość ślinienia się (DF) sklasyfikowano w 4-stopniowej skali od 1 (brak ślinienia się) do 4 (ciągłe ślinienie się) [Rashnoo 2015]. W badaniu <i>Zanon 2021</i> uwzględniono ocenę następujących punktów końcowych: - średni wynik oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie w domenie DS skali DSFS - średni wynik oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie w domenie DF skali DSFS W badaniu <i>Orriens 2025</i> oceniono zmianę wartości w skali DSFS od wartości początkowej do 8. oraz 24. tygodnia. Skali użyto do oceny przedniego ślinotoku. W badaniu <i>Ozdubak 2025</i> oceniono średni wynik w skali DSFS w momencie rozpoczęcia leczenia, a następnie w 4. i 12. tygodnia.	Im wartości parametrów nasilenia i częstotliwości ślinienia się są bliższe wartościom prawidłowym (im są niższe) tym większa skuteczność leczenia	Skala DSFS jest przydatna do różnicowania dzieci pod względem nasilenia i częstotliwości ślinienia się. Skala DSFS jest uznawana za użyteczny i odpowiedni sposób pomiaru zmian w ślinieniu się, ponieważ wpływ ślinienia się na rodziny, opiekunów i chorych ma decydujące znaczenie przy ocenie zadowolenia z wyników interwencji kontrolujących wydzielanie śliny [Reid 2010]. Co więcej, silny związek między DSFS, a stopniem ślinienia¹¹ (DQ, ang. <i>Drooling Quotient</i>) sugeruje, że DSFS, jako szybsza i łatwiejsza do uzyskania miara ślinienia się, mogłaby być stosowana zamiast DQ,

¹¹ Parametr stanowi obiektywną ocenę ślinienia, rejestrując obecność lub brak śliny co 15 sekund w czasie 10 minut

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				w szczególności w warunkach ograniczonego czasu pomiaru. Jest to również szczególnie ważne dla chorych, u których trudno jest uzyskać ocenę parametru DQ [Rashnoo 2015]. Redukcja o co najmniej 1 punkt w obu domenach DSFS, została uznana za istotną klinicznie [Orriens 2025].
Wербalna skala numeryczna (vNRS)	<i>Orriens 2025</i>	W badaniu <i>Orriens 2025</i> oceniono zmianę wartości w skali vNRS od wartości początkowej do 8. oraz 24. tygodnia. Skali użyto do oceny przedniego oraz tylnego ślinotoku. Skala vNRS służy do oceny nasilenia ślinienia, gdzie 0 oznacza brak ślinienia, a 10 – ciężkie ślinienie.	Im niższy wynik, tym większa skuteczność leczenia	Dzieci, u których zaobserwowano co najmniej 50% redukcję wyniku w skali vNRS dotyczącej nasilenia ślinotoku przedniego, zostały zaklasyfikowane jako odpowiadające na leczenie. Zmiana ta została uznana istotną klinicznie poprawę w zakresie nasilenia ślinotoku [Orriens 2025].
Ocena nasilenia ślinienia się (MPS)	<i>Orriens 2025</i>	W badaniu <i>Orriens 2025</i> oceniono zmianę wartości w skali MPS od wartości początkowej do 8. oraz 24. tygodnia. Skala MPS to indywidualna, zorientowana na osobę skala, w której zawarty jest opis do 5 sytuacji, w których ślinienie ma największy wpływ. Ocena kontroli śliny w każdej sytuacji: (0 = całkowicie mokro; 10 = całkowicie	Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		sucho). Ocena satysfakcji opiekuna: (0 = bardzo niezadowolony; 10 = bardzo zadowolony).		
Skala Oceny Ślinienia (DRS)	<i>Papandreou 2024</i>	W badaniu <i>Papandreou 2024</i> oceniano zmianę wyniku w skali DRS od wartości początkowej co 3 miesiące, z minimalnym czasem obserwacji 12. miesięcy. Skala DRS ocenia nasilenie ślinotoku w skali od 1 do 5 pkt., gdzie 1 oznacza suchość, a 5 bardzo obfite ślinienie. Częstość ślinienia oceniana jest w skali od 1 do 4 pkt., gdzie 1 oznacza brak ślinienia, a 4 jego stałe występowanie.	Im niższy wynik, tym większa skuteczność leczenia	Redukcja o 1 punkt w zakresie częstości występowania lub stopnia nasilenia ślinotoku uznawana jest za klinicznie istotną.
TSQM	<i>Orriens 2025</i> <i>Parr 2017</i>	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Parr 2017</i> obejmował: wynik w kwestionariuszu Satysfakcji z Leczenia Lekami (TSQM, ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>) w 4. i 12. tygodniu. TSQM składa się z czterech domen: skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda i ogólne zadowolenie, każde z pytań posiada 7-stopniową skalę [TSQM 2018]. Wyniki każdej z czterech domen są przeliczane na skalę 0–100 lub 0–10. W badaniu <i>Orriens 2025</i> oceny za pomocą kwestionariusza TSQM dokonano po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.	Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
SIMS	<i>Orriens 2025</i>	Skalę Satysfakcji z Informacji o Lekach (SIMS, ang. <i>Satisfaction with Information about Medicines Scale</i>) zastosowano po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aby ocenić poziom satysfakcji opiekunów z informacji przekazanych na temat GLI. SIMS to 17-punktowy kwestionariusz, w którym respondenci wskazują, w jakim stopniu są zadowoleni z informacji dotyczących celu terapii i mechanizmu działania leku, sposobu jego stosowania oraz występowania i radzenia sobie z działaniami niepożądanymi. Aby dostosować ten	Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		kwestionariusz do opiekunów dzieci, usunięto dwa pytania (dotyczące spożycia alkoholu i życia seksualnego), co oznacza, że całkowity wynik SIMS mógł wynosić od 0 do 15 pkt.		
Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów	Orriens 2024 Zeller 2012a Zeller 2012b Mier 2000	W badaniu <i>Zeller 2012a</i> i <i>Zeller 2012b</i> zasadność zastosowania leczenia została oceniona w grupie rodziców/opiekunów oraz w grupie badaczy. Oceny leczenia dokonano przy użyciu 5-punktowej skali (od 1 – „zdecydowanie zgadzam się” do 5 – „zdecydowanie nie zgadzam się”) w odniesieniu do stwierdzenia „jest to leczenie, które warto zastosować”, odpowiednio w 8. tygodniu obserwacji lub podczas ostatniej wizyty. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Zeller 2012b</i> obejmował ponadto: - ocenę stopnia ślinienia się na przestrzeni 24 tygodni leczenia przez opiekuna, określoną przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>visual analogue scale</i>). Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Mier 2000</i> obejmował: - ocenę opiekuna dotyczącą zapachu śliny oraz suchości ubrania chorego. W badaniu <i>Orriens 2024</i> postrzegane przez rodziców zmiany w nasileniu ślinotoku oraz jego wpływie na życie codzienne były oceniane w kilku obszarach za pomocą Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany przez Opiekuna (CGIC, ang. <i>Caregiver Global Impression of Change</i>). W przypadku ślinotoku przedniego uwzględniono takie aspekty jak obciążenie opiekuńcze, interakcje społeczne oraz poczucie własnej wartości. W przypadku ślinotoku tylnego analizowano częstość występowania problemów z dolnymi drogami oddechowymi, poziom energii, obecność w szkole oraz ogólne samopoczucie dziecka. Ocena zmian w tych obszarach, w porównaniu do sytuacji sprzed rozpoczęcia leczenia, została przeprowadzona	Im wyższy wynik, w zakresie 5-punktowej skali z badania <i>Zeller 2012a</i> i <i>Zeller 2012b</i> tym większa skuteczność leczenia. Im wyższy odsetek respondentów, deklarujących redukcję skutków ślinienia się w badaniu <i>Mier 2000</i>, tym większa skuteczność leczenia. Im niższy wynik w skali VAS, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przy użyciu 5-punktowej skali ogólnego wrażenia zmiany przez opiekuna (tj. znaczna poprawa, minimalna poprawa, brak zmiany, minimalne pogorszenie, znaczne pogorszenie).		
Jakość życia				
Domeny skali DIS dotyczące jakości życia oraz DISABKIDS	<i>Fayoux 2025</i> <i>Fayoux 2024</i>	W badaniu <i>Fayoux 2024</i>, punkty końcowe dotyczące jakości życia obejmowały zmianę względem wartości początkowej do dnia 28 i dnia 84 w pytaniu 9 kwestionariusza DIS („W jakim stopniu ślinienie się Twojego dziecka wpływało na jego życie?”) oraz w pytaniu 10 („W jakim stopniu ślinienie się Twojego dziecka wpływało na życie Twoje i Twojej rodziny?”). Dodatkowym punktem końcowym dotyczącym QoL była zmiana względem wartości początkowej do dnia 84 w skali DISABKIDS. DISABKIDS to ogólna skala jakości życia zaprojektowana do oceny zdrowotnej jakości życia dzieci i młodzieży z chorobami przewlekłymi, niezależnie od rodzaju schorzenia i populacji. Kwestionariusze obejmują wersję 37-punktową oraz skróconą 12-punktową wersję dla dzieci powyżej 8. roku życia. Wyższe wartości wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Kwestionariusze DISABKIDS-37 dla rodziców były wypełniane przez tego samego rodzica/opiekuna (jeśli to możliwe) w punkcie początkowym, w dniu 28 (± 2 dni) oraz w dniu 84 (± 5 dni). Kwestionariusze DISABKIDS-12 dla dzieci były wypełniane przez dziecko, jeśli to było możliwe, w tych samych punktach czasowych. W badaniu <i>Fayoux 2025</i> punkty końcowe dotyczące jakości życia w fazie <i>SALIVA OLSE</i> obejmowały zmianę od dnia 0 do dnia 252 oraz od dnia 84 do dnia 252 w pozycji 9 oraz 10 skali DIS. Dodatkowym punktem końcowym dotyczącym QoL była zmiana od dnia 0 do dnia 252 oceniana za pomocą 37-	Im wyższy wynik w skali DISABKIDS, tym wyższa jakość życia związana ze zdrowiem.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		punktowego kwestionariusza DISABKIDS dla dorosłych oraz 12-punktowej wersji dziecięcej DISABKIDS (dla dzieci w wieku ≥ 8 lat). Kwestionariusz DISABKIDS był wypełniany przez badacza w formie wywiadu z tym samym rodzicem lub opiekunem (jeśli to było możliwe).		
Jakość życia	Ozdubak 2025	W badaniu <i>Ozdubak 2025</i> jakość życia została oceniona w momencie rozpoczęcia badania, w 4. tyg. oraz w 12. tyg. obserwacji. Ocena była oparta na raportach rodziców, uwzględniając psychospołeczne skutki ślinienia się. Autorzy publikacji nie zdefiniowali użytej do oceny jakości życia skali.	Wyższy wynik oceny jakości życia świadczy o lepszej jakości życia.	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: - niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; - związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im niższy wynik w skali mBMRS ¹² , tym mniej występujących działań niepożądanych.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

¹² Zmodyfikowana Skala Oceny Behawioralnej i Medycznej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>SALIVA</i> w celu oceny profilu bezpieczeństwa rodzic/opiekun został poinstruowany, aby codziennie wypełniać dzienniczek i odnotowywać wszelkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane były zbierane od momentu podania pierwszej dawki leku i są prezentowane oddzielnie dla okresu zwiększania dawki (dzień 0–28), fazy podtrzymującej (dzień 29–84) oraz łącznie dla całego okresu leczenia. W badaniu <i>Ozdubak 2025</i> przedstawiono zdarzenia niepożądane określone jako skutki uboczne.		
mBMRS	<i>Zeller 2012a</i>	Drugorzędowy punkt końcowy obejmował: ocenę przy użyciu mBMRS; mBMRS jest skalą mierzącą częstość występowania 28 wstępnie określonych objawów podczas każdej wizyty przy użyciu skali od 1 do 4 (1 - wcale, 2 - trochę, 3 - dość dużo, a 4 - bardzo dużo). Skala ta może być wykorzystywana przez rodziców/opiekunów do identyfikacji możliwych zachowań i efektów fizjologicznych związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących badany lek. Wynik w skali mBMRS określany był podczas każdej wizyty tylko wtedy, gdy nie brakowało żadnego z określonych w skali 28 objawów. Składowymi skali mBMRS są podskale behawioralna i objawowa, definiowane jako średnie odpowiednio dla pierwszych 12 i kolejnych 16 objawów. Zmiana dodatnia odzwierciedlała poprawę, a zmiana ujemna - pogorszenie.		

3.5.3. Dodatkowe publikacje

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

- 2 publikacje EMA [EMA EPAR 2016, ChPL Sialanar®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2025];
- 1 publikacji FDA oraz dane z bazy FAERS [FDA 2018, FAERS 2025];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2025].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych.

3.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 4 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Sialanar®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 22.9);
- dla badania *SALIVA* przedstawiono p-wartości podane przez autorów publikacji i na ich podstawie określono istotność statystyczną różnic między grupami;
- w badaniu *SALIVA* w przypadku przedstawienia miar rozrzutu Q1 i Q3 oraz 95% przedziałem ufności (CI) przedstawiano kwartyle;
- w badaniu *SALIVA* przypadku przedstawienia wartości początkowej i końcowej oraz zmiany względem wartości początkowej, w ekstrakcji przedstawiano jedynie zmianę;
- z badania przedłużonego *SALIVA OLSE* ekstrahowano bezpieczeństwa wyniki dla populacji ogółem przedstawione w najdłuższej okresie obserwacji;

- z badania *Zeller 2012b* w analizie bezpieczeństwa ekstrahowano dane dotyczące liczby chorych, u których wstąpiły zdarzenia niepożądane, nie liczby zdarzeń niepożądanych. Nie ekstrahowano danych dotyczących parametrów hematologicznych, chemicznych lub parametrów życiowych i wyników elektrokardiografii (EKG);
- w obserwacyjnym badaniu *Zanon 2021* nie ekstrahowano wyników w podziale na długość stosowania GLI, ze względu na brak danych liczbowych, opisowy charakter przedstawionych danych;
- z badania *Ozdubak 2025* nie ekstrahowano zakresu tylko średnią z odchyleniem standardowym (SD);
- w badaniu *Orriens 2025* nie obliczano różnicy median między wartością początkową i końcową. Informacje o istotności statystycznej przedstawiono na podstawie informacji podanych przez autorów publikacji.

3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 22.8.

Na podstawie przeprowadzonej oceny *RoB-2* dla badań *SALIVA*, *Parr 2017*, *Zeller 2012a* ryzyko błędu systematycznego zarówno ogółem, jak i w poszczególnych kategoriach, określono jako niskie. Natomiast w badaniu *Mier 2000* ryzyko błędu systematycznego ocenione jako wysokie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *SALIVA*, *Paar 2017*, *Zeller 2012*, *Mier 2000* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	<i>SALIVA</i>	<i>Paar 2017</i>	<i>Zeller 2012a</i>	<i>Mier 2000</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)					
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK	TAK	TAK	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK	TAK	TAK	b/d
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE	NIE	NIE	b/d
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)					
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE	TAK	NIE	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	TAK	TAK**	NIE
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	NIE	NIE	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK	TAK	TAK	NIE
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d	TAK
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	SALIVA	Parr 2017	Zeller 2012a	Mier 2000
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)					
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK	TAK	TAK	NIE
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d	n/d	NIE
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d	Prawdopodobnie nie
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)					
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)					
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK	TAK	TAK	NIE

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	SALIVA	Parr 2017	Zeller 2012a	Mier 2000
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE	NIE	NIE	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE	NIE	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Umiarkowane
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu	Wysokie ryzyko błędu

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

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

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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

analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹³ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

¹³ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

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

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który

dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

4. Ocena skuteczności GLI względem PLC na podstawie randomizowanego badania SALIVA oraz jego długoterminowego przedłużenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badania SALIVA.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali DIS;
- odpowiedź na leczenie według DIS;
- ocena jakości życia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w populacji ITT obejmującej wszystkich randomizowanych chorych analizowanych zgodnie z przypisaną im grupą leczenia.

W przypadku uzyskania istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego, zaplanowano hierarchiczny schemat testowania drugorzędowych punktów końcowych w następującej kolejności:

- odsetek chorych odpowiadających na leczenie w 84. dniu;
- zmiana wyniku DIS w 28. dniu względem wartości początkowych,
- odsetek chorych odpowiadających na leczenie w 28. dniu,
- odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie w 84. dniu,
- zmiana liczby śliniaków/ubrań na dobę w 84. dniu,
- zmiana liczby śliniaków/ubrań na dobę w 28. dniu.

Utrata istotności statystycznej na którymkolwiek etapie skutkowałą przerwaniem dalszych analiz.

Do oceny drugorzędowych punktów końcowych zastosowano te same metody statystyczne co dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Porównanie odsetka chorych z odpowiedzią oraz dobrą odpowiedzią na terapię między grupami przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat (χ^2), a analizy te dodatkowo skorygowano względem wartości początkowej w skali DIS, wykorzystując regresję logistyczną.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zarówno wyniki dla badania głównego *SALIVA*, jak i jego przedłużenia trwającego do 36. tyg. *SALIVA OLSE*. Wszystkie dzieci z badania głównego, poza dwojgiem, przystąpiły do otwartej fazy przedłużenia.

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie OTAP.4130.4.2026.2.ES dotyczącym minimalnych wymagań w załączniku 22.1 przedstawiono dodatkowe wyniki badania *SALIVA*, w tym przedziały ufności dla zmiany wartości końcowej względem wartości początkowej, odrębnie dla grupy GLI oraz PLC, a także analizę wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

4.1.1. Zmiana wyniku w skali DIS

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. Podobne wyniki uzyskano we wszystkich analizach wrażliwości, w tym w analizie obejmującej wyłącznie chorych, w przypadku których skala DIS była wypełniana przez tę samą osobę na początku oraz w 84. dniu badania.

Poprawa całkowitego wyniku w skali DIS była zauważalna już we wczesnym okresie po rozpoczęciu leczenia, a istotna statystycznie różnica między glikopironium a placebo została odnotowana również w 28. dniu.

Należy podkreślić, że u dzieci otrzymujących GLI zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie zarówno w 28., jak i 84. dniu badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 6.
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]							
	28. dzień	Zmiana względem	-25 (-43; -0,5)**	44	-2 (-21; 1)***	43	TAK p<0,01

SALIVA (Fayoux 2024)	84. dzień	wartości początkowej	-29,5 (-44,5; 0)**	44	-1 (-16; 5)^	43	TAK p<0,001
-----------------------------	-----------	----------------------	--------------------	----	--------------	----	----------------

*istotność statystyczna; p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya

**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.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na wykresie.

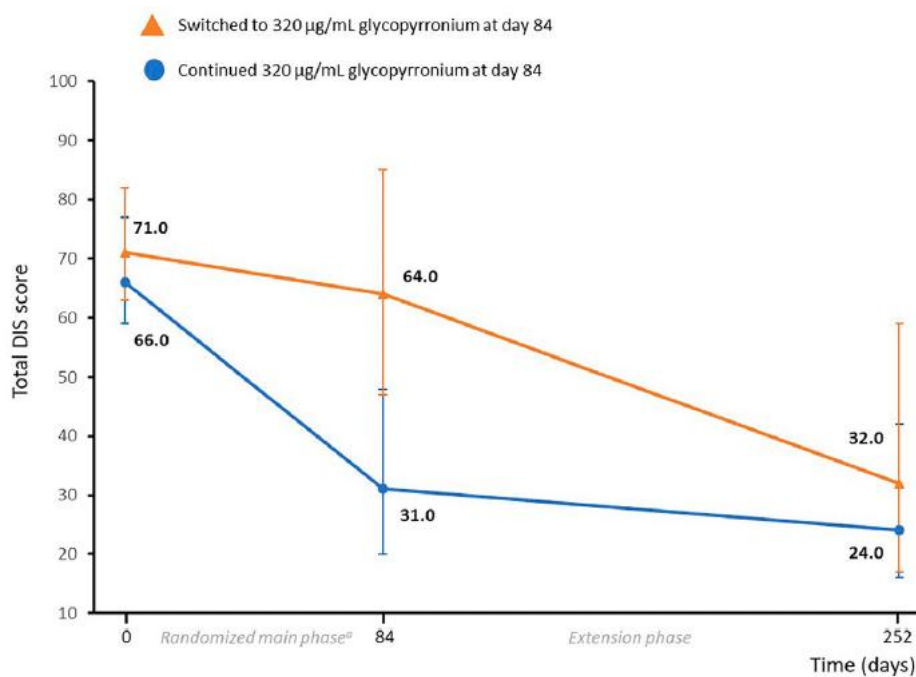
Tabela 7.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej – przedłużenie badania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC → GLI	
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N
Wynik w skali DIS [pkt]						
SALIVA OLSE <i>(Fayoux 2025)</i>	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 2.
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

Dodatkowo, w przypadku wyodrębnienia pytania 3 skali DIS odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję liczby używanych śliniaków lub ubrań w grupie otrzymującej GIL w porównaniu z placebo. Mediana liczby śliniaków/ubrań używanych na dobę zmniejszyła się o 2 pkt w grupie chorych leczonych GIL, natomiast w ramieniu kontrolnym nie uległa zmianie.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 3) względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Wynik w skali DIS – pytanie 3 (liczba używanych śliniaków/ubranek na dobę) [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-1,5 (-4; 0)**	44	0 (-2; 0)***	43	TAK p=0,02
	84. dzień		-2 (-4; 0)**	44	0 (-1; 0)^	43	TAK p<0,01

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya

**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=0,032)

^zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako nieistotna statystycznie (p=0,34)

4.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Istotnie większy odsetek chorych otrzymujących GLI spełniał kryteria odpowiedzi klinicznej (poprawa w skali DIS $\geq 13,6$ 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 9.
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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			n (%)	N	n (%)	N	
	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, zastosowano test χ^2 (analiza odpowiedzi)

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.

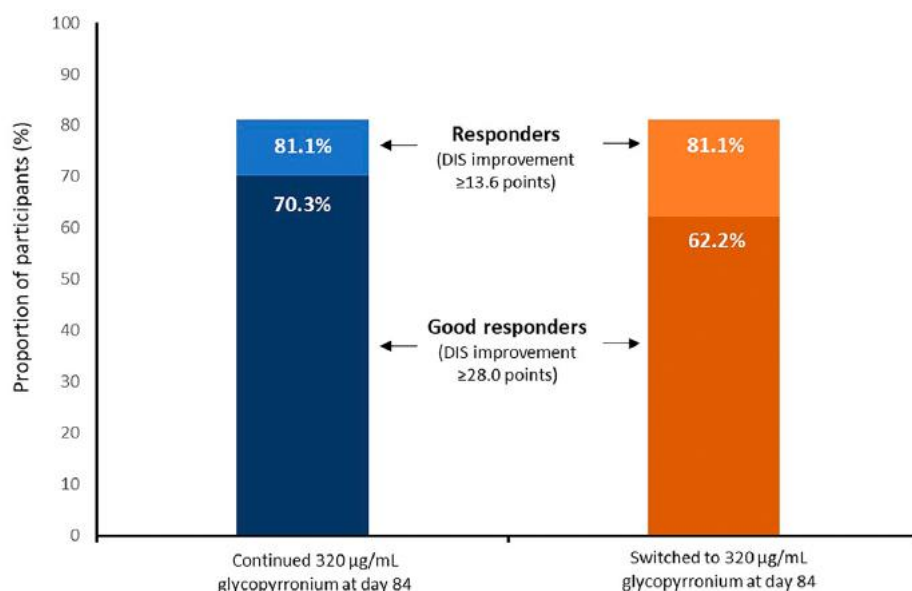
Tabela 10.

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 3.

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



Źródło: Fayoux 2025

4.1.3. Ocena jakości życia

W grupie chorych otrzymujących GLI zaobserwowano istotną poprawę w pytaniu skali DIS dotyczącym jakości życia dziecka. Mediana zmiany wyniosła 3 punkty w 28. oraz 84. dniu względem wartości początkowej wynoszącej 8 punktów w obu grupach. W ramieniu kontrolnym nie odnotowano poprawy, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W pytaniu dotyczącym wpływu ślinienia dziecka na życie rodziny, leczenie glikopironium spowodowało redukcję mediany wyniku z 9 punktów na początku badania o 2 pkt w 28. dniu oraz o 2,5 pkt w 84. dniu. Różnica między ramieniem badanym a kontrolnym była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Wynik w skali DIS – pytanie 9 (wpływ na jakość życia chorego) [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-3 (-5; 0)	44	0 (-2; 0)	43	TAK p<0,01
	84. dzień		-3 (-5, 0)	44	0 (-3; 0)	43	TAK p=0,01
Wynik w skali DIS – pytanie 10 (wpływ na jakość życia rodziny chorego) [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-2 (-6,5; 0)	44	-1 (-3; 0)	43	TAK p=0,03
	84. dzień		-2,5 (-7; 0)	44	0 (-2; 0)	43	TAK p<0,01

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya

W przedłużeniu badania zaobserwowano, że dla pytania 9 w skali DIS dotyczącego wpływu ślinienia na życie dziecka, kontynuacja leczenia GLI doprowadziła do wysoce istotnej redukcji wyniku między dniem 0. a 252. W grupie dzieci PLC → GLI różnica mediany wyniku w pytaniu 9. poprawiła się o 4 pkt. do dnia 252. względem wartości początkowych. Podobne wyniki otrzymano w pytaniu 10. dotyczącym wpływu ślinienia na życie dziecka i jego rodziny.

Kontynuacja leczenia GLI w przedłużonej fazie badania doprowadziła do wysoce istotnej redukcji wyniku między wartością początkową a dniem 252. Powyższe wyniki potwierdzają wnioski otrzymane z badania głównego.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 12.

Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) 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 – pytanie 9 (wpływ na jakość życia chorego) [pkt]						
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-4,0 (-7,0; -1,0)*	33	-4,0 (-7,0; 0)*	32
		Zmiana względem wartości w 84. dniu	0 (-1,0; 0)**	33	-1,0 (-5,0; 0)*	32
Wynik w skali DIS – pytanie 10 (wpływ na jakość życia rodziny chorego) [pkt]						
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-5,0 (-7,0; -2,0)*	33	-3,0 (-6,0; 0)*	32
		Zmiana względem wartości w 84. dniu	0 (-1,0; 0)^	33	-2,0 (-5,0; 0)*	32

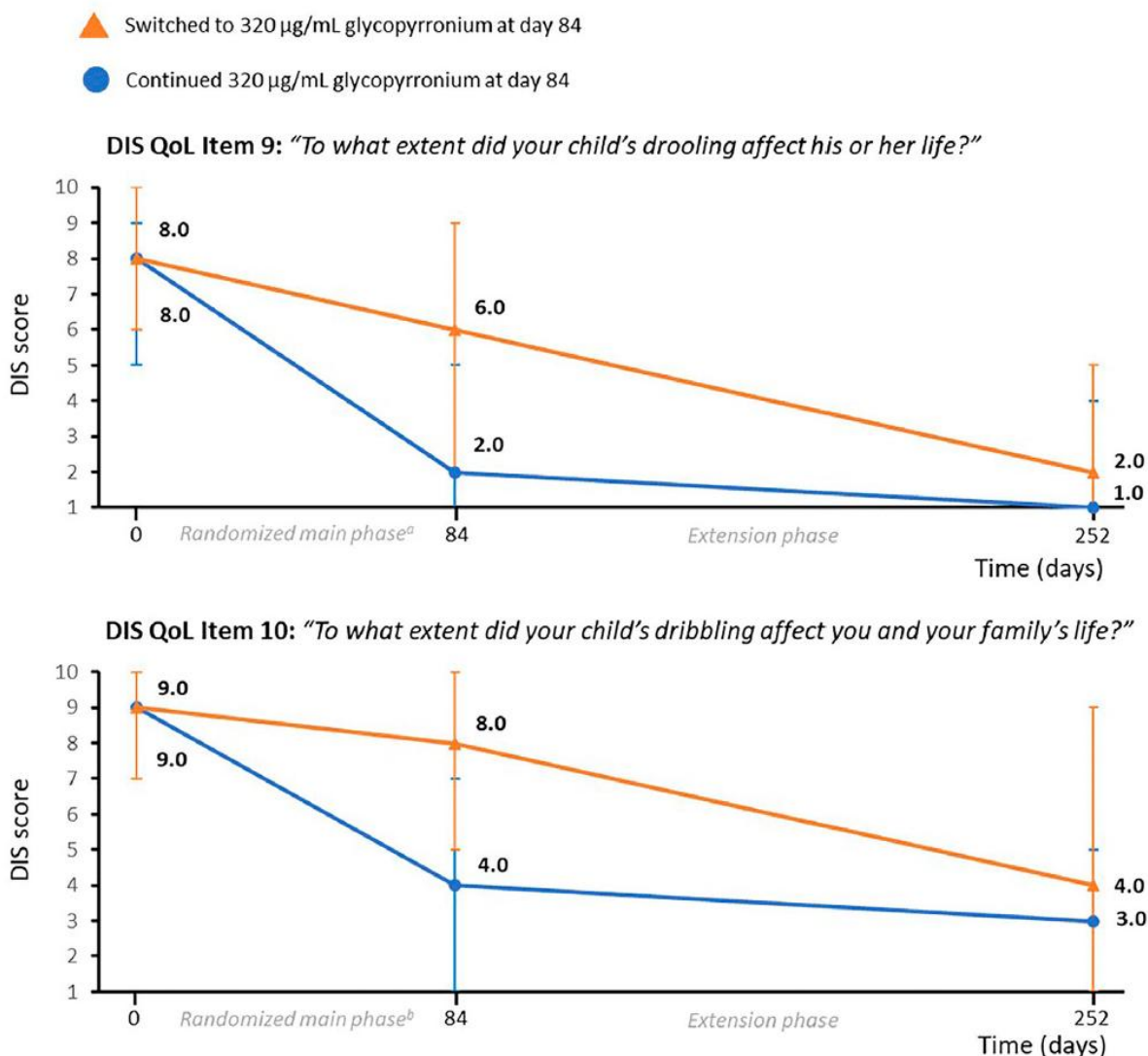
[&]analizie poddano dzieci, dla których dostępne były pomiary w każdym punkcie czasowym

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

**zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako nieistotna statystycznie ($p = 0,073$)

^zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako nieistotna statystycznie ($p = 0,121$)

Rysunek 4.
Mediana (Q1; Q2) zmiany wyniku pytań dotyczących jakości życia w skali DIS w czasie trwania badania – przedłużenie badania



Wyższe wyniki DIS wskazują na większe nasilenie objawów oraz większy wpływ na jakość życia. Analizie poddano dzieci, dla których dostępne były pomiary w każdym punkcie czasowym.

Źródło: Fayoux 2025

Liczba rodziców/opiekunów, którzy w pełni wypełnili kwestionariusz DISABKIDS-37, była niska. Choć niektóre obszary, jak niezależność psychiczna i ograniczenia fizyczne, zostały wypełnione przez ponad 90% respondentów, inne – np. emocje i leczenie – miały znacznie niższą frekwencję (odpowiednio 78% i 64%). Wśród rodziców, którzy ukończyli cały kwestionariusz, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Liczba dzieci, które częściowo lub w całości wypełniły skrócony kwestionariusz DISABKIDS, była bardzo niska (3–4 dzieci na grupę), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13.

Mediana zmiany wyniku w skali DISABKIDS-37 i DISABKIDS-12 względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Wynik w skali DISABKIDS-37 [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	84. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	2,1 (-10,1; 7,6)	14	-0,1 (-4,2; 8,5)	21	NIE p=0,87
Wynik w skali DISABKIDS-12 [pkt]							
SALIVA (Fayoux 2024)	84. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-6,3 (-14,6; 2,1)	4	-16,7 (-25,0; -2,1)	3	n/d

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya

Liczba rodziców lub opiekunów, którzy wypełnili kwestionariusz DISABKIDS-37 do dnia 252., wciąż była niska. Nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami początkowymi i 252. dnia w żadnej z grup, odpowiednio: p=0,519 oraz p=0,927. Liczba chorych, którzy wypełnili kwestionariusz DISABKIDS-12 była zbyt niska, aby możliwe było przeprowadzenie analiz statystycznych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Mediana zmiany wyniku w skali DISABKIDS-37 względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC → GLI	
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N
Wynik w skali DISABKIDS-37 [pkt]						
SALIVA OLSE <i>(Fayoux 2025)</i>	252. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	0 (-6,3; 1,3)	13	0,6 (-4,2; 7,5)	17

*zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako nieistotna statystycznie (p=0,519)

**zmiana względem wartości początkowej określona przez autorów publikacji jako nieistotna statystycznie (p=0,927)

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników randomizowanego badania *Parr 2017*. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia interwencji– nie analizowano danych z ramienia referencyjnego, ponieważ nie spełniało ono kryterium włączenia do niniejszej analizy.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

5.1. Zmiana wyniku w skali DIS

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

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

U części chorych ze względu na chorobę lub urlop nie udało się zebrać danych w okresie 26-35 dni założonym w protokole badania jako 4-tygodniowy okres obserwacji. W związku z tym

przeprowadzono analizę wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT z uwzględnieniem chorych, dla których wyniki zebrano poza okresem założonym w protokole badania. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Średni wynik w skali DIS

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych

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

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

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

5.2. Zmiana wyniku w skali DSFS

W badaniu *Parr 2017* odnotowano redukcję średniego wyniku w skali DSFS o 2,9 pkt zarówno w 4., jak i 12. tygodniu obserwacji.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 17.
Średni wynik w skali DSFS

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

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

5.3. Ocena satysfakcji z leczenia według kwestionariusza TSQM

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Średni wynik kwestionariusza TSQM

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

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

6.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

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

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między średnim wynikiem w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia względem wartości zaobserwowanych na początku badania. Należy przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wśród 52,6% chorych ($p = 0,0007$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

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

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

6.2. Zmiana wyniku w skali mTDS

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.
Średnia zmiana wyniku w skali mTDS

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

*na podstawie obliczeń własnych

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

6.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.
Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy

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

*oceny dokonano w 8 tygodniu obserwacji lub podczas ostatniej wizyty

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

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

7.1. Zmiana wyniku w skali mTDS

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Średni wynik w skali mTDS

Badanie	OBS	Interwencja	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średni wynik w skali mTDS [pkt]								
<i>Mier 2000</i>	4 tyg.	GLI	7,52 (b/d)	27	1,85 ¹⁴ (b/d)	27	-5,67 (n/o)	b/d
		PLC	7,44 (b/d)		6,33 (b/d)		-1,11 (n/o)	b/d

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

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

¹⁴ wynik ten koreluje z opisem oscylującym pomiędzy „nigdy się nie ślini; sucho”, a „łagodne ślinienie się; okazjonalnie zwilżone wargi”

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

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki

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

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

7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali mTDS

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 24.
Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali mTDS

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

7.3. Ocena leczenia w opinii opiekunów

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

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Ocena leczenia w opinii opiekunów				
Mier 2000	8 tyg.	Redukcja nieprzyjemnego zapachu	15 (65,2)	23
		Redukcja wilgoci odzieży	21 (87,5)	24

8. Ocena skuteczności GLI na podstawie jednoramiennego badania *Zeller 2012b*

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

8.1. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS

Badanie	OBS	Populacja	GLI	
			n (%)	N
Zmiana o ≥3 pkt. w skali mTDS				
Zeller 2012b	4 tyg.	Populacja ITT ¹⁵	48 (40,3)	119
	8 tyg.		59 (52,7)	112
	12 tyg.		61 (56,5)	108
	16 tyg.		59 (56,7)	104
	20 tyg.		55 (54,5)	101
	24 tyg.		68 (52,3)	130
		Chorzy wcześniej stosujący GLI	31 (58,5)	53
		Chorzy wcześniej nie stosujący GLI	40 (48,1)*	84

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

¹⁵ Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w każdym punkcie czasowym od 4. do 20. tygodnia oceniano w stosunku do liczby chorych, pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym. Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w 24. tygodniu oceniano w odniesieniu do wszystkich chorych, którzy byli objęci leczeniem (n = 137), z wyjątkiem siedmiu chorych, dla których nie uzyskano wyników. Wśród chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności uwzględniono najgorszą obserwację, natomiast u chorych, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek innego powodu uwzględniono ostatnią obserwację.

Tabela 27.
Odsetek chorych odpowiadających na leczenie według dawki GLI

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

8.2. Zmiana wyniku w skali VAS

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 28.
Średnia zmiana wyniku w skali VAS

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

8.3. Ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 29.
Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy

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

9. Ocena skuteczności GLI na podstawie badań RWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności GLI na podstawie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej *Ozbudak 2025*, *Orriens 2025*, *Orriens 2024*, *Papandreou 2024*, *Zanon 2021* oraz *Reid 2019*.

Badanie *Ozbudak 2025* było badaniem obserwacyjnym retrospektywnym, w którym uczestniczyli chorzy z porażeniem mózgowym. W badaniu chorzy stosowali GLI w formie tabletek zgodnie z *ChPL Robinul®*. Dawkowanie było stopniowo zwiększane do momentu otrzymania dawki potrzebnej do zahamowania ślinotoku, lub do maksymalnej dopuszczalnej dawki, lub do dawki powodującej akceptowalne zdarzenia niepożądane. Ostatecznie średnia (SD) dawki stosowanej przez dzieci z porażeniem dziecięcym wynosiła 2,66 (0,33) mg.

Badanie *Orriens 2025* było prospektywnym badaniem jednoramiennym, w którym chorzy stosowali produkt leczniczy Sialanar®. Dawkowanie leku było zgodne z ChPL. Leczenie GLI rozpoczynano od niskiej dawki, która była stopniowo dostosowywana w celu osiągnięcia równowagi między pożądanym efektem a ryzykiem działań niepożądanych. Ostatecznie mediana dawki dziennej ustabilizowała się na poziomie 105,1 µg/kg (IQR: 61,2 µg/kg).

W badaniu użyto kwestionariuszy opartych na skalach: DSFS, vNRS oraz MPS. Kwestionariusze zostały wypełnione przez opiekunów chorych przed i w trakcie leczenia.

W retrospektywnym badaniu jednoramiennym *Orriens 2024* mediana maksymalnej dawki GLI wynosiła 0,1 mg/kg/dzień.

W badaniu użyto skali CGIC, gdzie postrzegane przez rodziców zmiany w nasileniu ślinotoku oraz jego wpływie na życie codzienne były oceniane w kilku obszarach przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Badanie *Papandreou 2024* to prospektywne, badanie kohortowe obejmujące dzieci leczone fizjoterapią, bromkiem ipratropium, GLI, triheksyfenidylem, toksyną botulinową typu A oraz chirurgicznie z powodu ślinotoku. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku opieki specjalistycznej. Ze względu na zakres niniejszego raportu wyniki przedstawiono jedynie dla ramienia chorych leczonych GLI oraz fizjoterapią.

Intensywny program fizjoterapii był oferowany dzieciom, u których wiek, poziom uwagi, współpraca oraz zdolności poznawcze zostały uznane przez logopedów za odpowiednie. Jej celem była poprawa funkcji języka i mięśni twarzy w zakresie połykania śliny.

Wybór doustnego leku przeciwcholinergicznego jako terapii pierwszego rzutu był uzależniony od obecności lub braku dyskinezji. Dzieci, u których trudności z kontrolą śliny były związane z zaburzeniami ruchowymi o charakterze dyskinetycznym, otrzymywały początkowo triheksyfenidyl, natomiast dzieci bez objawów dyskinezji – GLI stosowany zgodnie z wytycznymi i lokalną praktyką kliniczną. W badaniu użyto kwestionariuszy opartych na skalach DIS oraz DRS, które opiekunowie uzupełniali przed leczeniem i po jego zakończeniu.

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

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

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

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

W ramach analizy uwzględniono punkty końcowe w oceniane następujących skalach:

- skala DIS;
- skala DSFS;
- skala vNRS;
- skala MPS;
- skala DRS;
- kwestionariusz TSQM;
- kwestionariusz SIMS;
- ocena jakości życia chorego oraz ocena leczenia w opinii opiekunów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

9.1. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DIS

9.1.1. Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowej

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Zanon 2021*, u chorych leczonych bromkiem glikopironium odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS po średnio 14,3 miesiącach terapii względem wartości początkowych ($p < 0,001$), przy średniej redukcji wyniku wynoszącej 22,3 pkt.

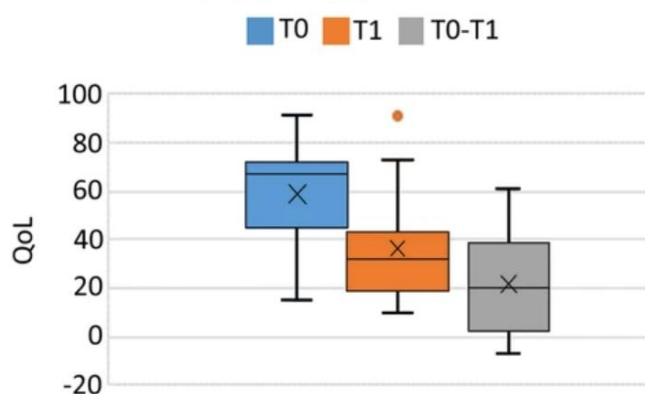
Podobne wyniki odnotowano w badaniu *Reid 2019*, w którym wykazano istotną statystycznie poprawę w skali DIS zarówno po 1 tygodniu, jak i po 11,3 tygodniach leczenia bromkiem glikopironium. Po 11,3 tygodniach średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowych wyniosła 26,9 pkt.

W badaniu *Ozbudak 2025* również odnotowano znaczącą poprawę wyniku w skali DIS po 4. tyg. oraz po 12. tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych. Po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia wynik w skali DIS zmniejszył się o 20 pkt., natomiast po 12. tyg. o ok. 48 pkt. Obie różnice były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie oraz w tabeli.

Rysunek 5.

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



DROOLING IMPACT SCALE

Wilcoxon test

P-value < 0,001

Źródło: Zanon 2021

Tabela 30.

Średni wynik w skali DIS

Badanie	OBS, średnia (SD)	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali DIS [pkt]							
Reid 2019	1 tyg.	59,9 (13,0)	62	44,0 (16,7)	62	-15,9 (n/o)	TAK p<0,001
	11,3 tyg. (7,2)	59,9 (13,0)	62	33,0 (14,4)	62	-26,9 (n/o)	TAK p<0,001
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	58,8 (b/d)	21	36,5 (b/d)	21	-22,3 (n/o)	TAK p<0,001
Ozdubak 2025	4 tyg.^	77,5 (13,7)	45	57,5 (15,3)	45	-20,0 (n/o)	TAK p<0,001
	12 tyg.^			29,9 (9,1)	45	-47,6 (n/o)	TAK p<0,001

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

**p-wartość określona przez autorów publikacji

^okres trwania leczenia

Podczas 12. miesięcznej terapii GLI wynik w skali DIS zmniejszył się o 21,5 pkt. W grupie chorych, u których zastosowano jedynie fizjoterapię uległ on natomiast redukcji o 13 pkt. Należy jednak podkreślić, że chorzy kwalifikujący się do rehabilitacji mieli znacznie niższy

początkowy wynik DIS wynoszący 37,8 pkt. względem 57,3 pkt w grupie chorych leczonych GLI.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		Fizjoterapia	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Wynik w skali DIS [pkt]						
<i>Papandreou 2024</i>	12 mies.*	Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych	-21,54 (1,25)	150	-13,00 (3,48)	9

*minimalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (zakres: od 12,5 do 102 miesięcy)

9.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 32.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

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

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

9.2. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DSFS

9.2.1. Zmiana wyniku w skali DSFS względem wartości początkowej

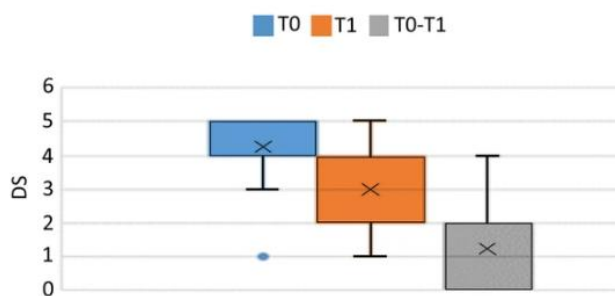
Wśród chorych leczonych GLI odnotowano istotną statystycznie redukcję średnich wartości w obu domenach skali DSFS w porównaniu z wartościami początkowymi. W zakresie nasilenia ślinienia (DS) średnia zmiana wyniosła 1,2 punktu i była istotna statystycznie ($p < 0,001$). W domenie DF zaobserwowano średnią redukcję o 0,8 punktu, również istotną statystycznie ($p < 0,01$).

W badaniu *Ozbudak 2025* zaobserwowano istotną zmianę wyników w skali DSFS względem wartości początkowych wynoszącą ok. 2 pkt po 4 tyg. leczenia oraz ok. 6 pkt. po 12 tyg. leczenia. Otrzymane wyniki wskazują na znaczną poprawę nasilenia oraz częstości występowania ślinotoku u chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach oraz w tabelach.

Rysunek 6.

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



DROOLING SEVERITY SCALE

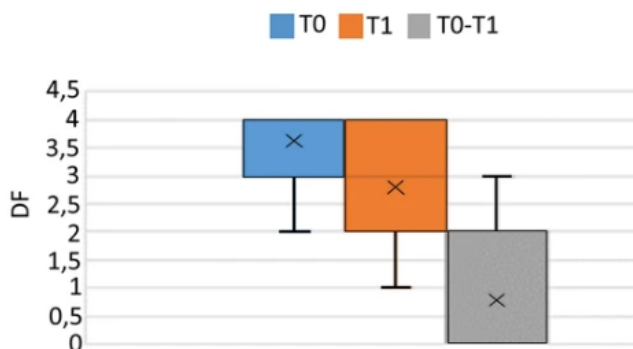
Wilcoxon test

P-value < 0,001

Źródło: Zanon 2021

Rysunek 7

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



DROOLING FREQUENCY SCALE

Wilcoxon test

P-value < 0,01

Źródło: Zanon 2021

Tabela 33.

Średni wynik w skali DSFS

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w domenie DS skali DSFS [pkt]							
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	4,2 (b/d)	21	3 (b/d)	21	-1,2 (n/o)	TAK p<0,001
Wynik w domenie DF skali DSFS [pkt]							
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	3,6 (b/d)	21	2,8 (b/d)	21	-0,8 (n/o)	TAK p<0,01
Wynik w skali DSFS [pkt.]							
Ozdubak 2025	4 tyg.^	9,3 (0,6)	45	7,5 (1,0)	45	-1,8 (n/o)	TAK p<0,001
	12 tyg.^			3,2 (0,7)	45	-6,1 (n/o)	TAK p<0,001

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

**p-wartość określona przez autorów publikacji

^okres trwania leczenia

9.2.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DSFS

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

W zakresie częstości ślinienia poprawę stwierdzono u 47,6% chorych, natomiast stabilizację u 52,4%. W tej domenie także nie odnotowano pogorszenia u żadnego chorego.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 34.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DSFS

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie według domeny DS skali DSFS				
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Poprawa	14 (66,7)	21
		Stabilizacja	7 (33,3)	21
		Pogorszenie	0 (0,0)	21
Odpowiedź na leczenie według domeny DF skali DSFS				
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Poprawa	10 (47,6)	21
		Stabilizacja	11 (52,4)	21
		Pogorszenie	0 (0,0)	21

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

Na początku badania *Orriens 2025* zdecydowana większość dzieci (90,9%) doświadczała obfitego ślinotoku, który występował często lub stale przez cały dzień we wszystkich przypadkach (100,0%). Po 8 tygodniach terapii GLI częstość i nasilenie ślinotoku znacząco się zmniejszyły – odpowiednio do 35,3% i 58,8%. Różnice między wartością początkową i końcową były istotne statystycznie. Dziewięć dzieci (52,9%) spełniło kryteria zmiany istotnej klinicznie w skali DSFS, definiowanej jako redukcja o co najmniej 1 pkt. w obydwu domenach skali. U czternaścioro dzieci (82,4%) zaobserwowano co najmniej minimalną poprawę w zakresie nasilenia i/lub częstości ślinotoku względem stanu początkowego.

W tabelach poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 35.

Częstość występowania ślinotoku przedniego w domenie DF skali DSFS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI			
			Wartość początkowa		Wartość końcowa	
			n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania ślinotoku w domenie DF*						
Orriens 2025	8 tyg.	Incydentalne	0 (0,0)	22	7 (41,2)	17
		Częste	7 (31,8)	22	6 (35,3)	17
		Stałe	15 (68,2)	22	4 (23,5)	17
	24 tyg.	Incydentalne	0 (0,0)	22	6 (46,2)	13
		Częste	7 (31,8)	22	6 (46,2)	13
		Stałe	15 (68,2)	22	1 (7,7)	13

*wskaźnik częstości znacząco zmniejszył się o 59% ($p = 0,001$) po 8 tygodniach

Tabela 36.

Stopień ciężkości nasilenia ślinotoku przedniego w domenie DS skali DSFS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI			
			Wartość początkowa		Wartość końcowa	
			n (%)	N	n (%)	N
Stopień ciężkości nasilenia ślinotoku w domenie DS*						
Orriens 2025	8 tyg.	Łagodne	0 (0,0)	22	2 (11,8)	17
		Umiarkowane	0 (0,0)	22	4 (23,5)	17
		Ciężkie	2 (9,1)	22	5 (29,4)	17
		Obfite	20 (90,1)	22	6 (35,3)	17
	24 tyg.	Łagodne	0 (0,0)	22	0 (0,0)	13
		Umiarkowane	0 (0,0)	22	3 (23,1)	13
		Ciężkie	2 (9,1)	22	4 (30,8)	13
		Obfite	20 (90,1)	22	6 (46,2)	13

*wskaźnik ciężkości znacząco zmniejszył się o 35% ($p = 0,003$) po 8 tygodniach

Tabela 37.
Zmiana względem wartości początkowej w skali DSFS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Zmiana względem wartości początkowej w skali DSFS*				
Orriens 2025	8 tyg.	Zmiana istotna klinicznie	9 (52,9)	17
		Co najmniej minimalna zmiana	14 (82,4)	17

9.3. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali vNRS

Po 8 tygodniach stosowania GLI u 8 dzieci (47,1%) ze ślinotokiem przednim raportowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako co najmniej 50% redukcja wyniku skali vNRS względem wartości początkowych. Redukcję wyniku w skali vNRS, świadczącą o skuteczności leczenia, zaobserwowano zarówno w 8., jak i 24. tygodniu badania. Zmiana po 8 tygodniach terapii GLI była istotna statystycznie względem wartości początkowych.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 38.
Średni wynik w skali vNRS – stopień ciężkości ślinotoku przedniego

Badanie	OBS	GLI				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Wynik w skali vNRS [pkt]						
Orriens 2025	8 tyg.	8,3 (2,5)	22	5,0 (3,3)	17	TAK p=0,001
	24 tyg.	8,3 (2,5)	22	5,0 (3,8)	13	b/d

*p-wartość określona przez autorów publikacji

Tabela 39.
Odpowiedź na leczenie według skali vNRS

Badanie	OBS	GLI	N
		n (%)	
Odpowiedź na leczenie według skali vNRS [pkt]			
Orriens 2025	8 tyg.	8 (47,1)	17

Objawy tylnego ślinotoku występowały u pięciorga dzieci uczestniczących w badaniu *Orriens 2025*. Zaobserwowano u nich redukcję wyniku w skali vNRS, zarówno w 8., jak i 24. tygodniu, co świadczy o skuteczności leczenia. Wynik ten nie był jednak istotny statystycznie.

Tabela 40.
Średni wynik w skali vNRS – stopień ciężkości ślinotoku tylnego

Badanie	OBS	GLI				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Wynik w skali vNRS [pkt]						
Orriens 2025	8 tyg.	5,0 (3,8)	5	0,0 (6,8)	5	NIE p=0,225
	24 tyg.	5,0 (3,8)	5	2,0 (5,5)	4	b/d

*p-wartość określona przez autorów publikacji

9.4. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali MPS

Skuteczność leczenia oceniano także za pomocą indywidualnej, zorientowanej na osobę skali, w której zawarty jest opis 5 sytuacji, na które ślinienie ma największy wpływ. Ocenę kontroli ślinotoku oraz satysfakcji opiekuna dokonano w 10-punktowej skali. Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia opiekunowie zostali poproszeni o opisanie pięciu istotnych sytuacji (z wykorzystaniem skali MPS), w których ślinotok wpływał na codzienne życie dziecka i/lub rodziny. Zidentyfikowano kilka głównych obszarów, takich jak: interakcje społeczne, kontakt fizyczny, zabawy w domu, aktywności szkolne, obecność w przestrzeni publicznej, spotkania towarzyskie, posiłki oraz komunikacja.

W trakcie leczenia odnotowano istotny statystycznie wzrost mediany wyników kontroli ślinotoku w skali MPS z 0,0 pkt na początku badania do 5,6 pkt po 8 tygodniach terapii. Skuteczność leczenia utrzymywała się również w okresie 24 tygodni.

Na poziomie indywidualnym, średnie wyniki kontroli ślinotoku w skali MPS (obliczane jako średnia z opisanych sytuacji dla każdego dziecka) wykazały poprawę po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością początkową u 14 dzieci (88%), co wydaje się zgodne z ogólną tendencją do zmniejszenia ślinotoku. Zaobserwowano jednak zróżnicowany poziom poprawy zarówno między poszczególnymi dziećmi, jak i sytuacjami. Kontrola ślinotoku poprawiała się na przykład podczas pasywnych czynności (np. ubierania się), ale nadal sprawiała trudności

podczas zadań wymagających skupienia (np. podczas zabawy). U pięciorga dzieci (56%) zaobserwowano niewielki spadek kontroli ślinotoku po 24 tygodniach badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Wynik w skali MPS – kontrola ślinotoku

Badanie	OBS	GLI				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS**
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N*	
Wynik w skali MPS [pkt]						
Orriens 2025	8 tyg.	0,0 (2,8)	22	5,6 (3,4)	16	TAK p<0,001
	24 tyg.	0,0 (2,8)	22	5,0 (4,2)	9	b/d

*wyniki skali MPS były dostępne dla 16 dzieci po 8 tygodniach oraz dla 9 dzieci po 24 tygodniach. Oceny kontroli ślinotoku zawierały się w zakresie od 0 (zupełnie mokro) do 10 punktów (całkowicie sucho)

**p-wartość określona przez autorów publikacji

Tabela 42.
Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali MPS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	N
			n (%)	
Odpowiedź na leczenie według skali MPS [pkt]				
Orriens 2025	8 tyg.	Poprawa	14 (87,5)	16
	24 tyg.	Pogorszenie	5 (55,5)	9

Odnotowano istotny statystycznie wzrost mediany wyników satysfakcji z leczenia w skali MPS z wartości 0,0 pkt na początku badania do 6,9 pkt po 8 tygodniach terapii. Po 24 tygodniach leczenia mediana wynosiła 6,1 pkt, co wskazuje na utrzymującą się w czasie poprawę.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Wynik w skali MPS – satysfakcja z leczenia

Badanie	OBS	GLI				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS**
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N*	
Wynik w skali MPS [pkt]						
Orriens 2025	8 tyg.	2,0 (4,3)	22	6,9 (3,4)	16	TAK <0,001
	24 tyg.	2,0 (4,3)	22	6,1 (3,0)	9	b/d

*wyniki skali MPS były dostępne dla 16 dzieci po 8 tygodniach oraz dla 9 dzieci po 24 tygodniach. Oceny satysfakcji zawierały się w zakresie od 0 (bardzo niezadowolony) do 10 punktów (bardzo zadowolony)

**p-wartość określona przez autorów publikacji

9.5. Ocena odpowiedzi na leczenie według skali DRS

Wśród chorych, którzy otrzymali GLI, zaobserwowano zmniejszenie stopnia nasilenia ślinotoku w skali DRS o średnio 1,08 punktu względem wartości początkowej. Zmiana ta była istotna klinicznie.

W przypadku chorych stosujących jedynie fizjoterapię odnotowano redukcję o 0,33 punktu. Zmalała również częstość występowania ślinotoku mierzona tą skalą – w przypadku GLI raportowano zmianę o 0,82 punktu, a w przypadku fizjoterapii o 0,67 punktu względem wartości początkowej.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana wyniku w skali DRS względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		Fizjoterapia	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Wynik w skali DRS [pkt]						
Papandreou 2024	12 mies*.	Zmiana względem wartości początkowej w stopniu nasilenia ślinotoku	1,08 (0,08)	150	0,33 (0,22)	9
		Zmiana względem wartości początkowej w częstości występowania ślinotoku	0,82 (0,06)	150	0,67 (0,17)	9

*minimalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (zakres: od 12,5 do 102 miesięcy)

9.6. Ocena satysfakcji z leczenia według kwestionariusza TSQM

Ocenę satysfakcji opiekunów dotyczącą leczenia przeprowadzono na wizycie kontrolnej w 8. tygodniu badania głównego za pomocą kwestionariusza TSQM. Wynik wskazuje, że pięciu z sześciu opiekunów, którzy wypełnili kwestionariusz, było zadowolonych ze skuteczności GLI oraz czasu, po jakim efekt staje się zauważalny. Wszyscy uznali GLI za łatwy w podawaniu, choć dwóch opiekunów zgłosiło trudności z ustaleniem harmonogramu dawkowania.

Wśród opiekunów, którzy ukończyli 8-tygodniową obserwację w badaniu pilotażowym, mediana ogólnej satysfakcji z leczenia wyniosła 8,0 pkt. U pozostałych pięciorga dzieci leczenie zostało przerwane przed tą oceną z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 45.
Średni wynik kwestionariusza TSQM

Badanie	OBS	GLI	N
		Mediana (IQR)	
Wynik kwestionariusza TSQM [pkt]			
Orriens 2025	8 tyg.	8,0 (1,3)	5

9.7. Ocena satysfakcji według kwestionariusza SIMS

Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia zastosowano kwestionariusz SIMS, aby ocenić poziom satysfakcji opiekunów z informacji przekazanych na temat GLI.

W badaniu *Orriens 2025* uwzględniono skalę ocenianą na podstawie 15-punktowego kwestionariusza. Wśród 10 uczestników, którzy wypełnili kwestionariusz SIMS, informacje przekazane na temat GLI były ogólnie oceniane jako satysfakcjonujące, co odzwierciedla mediana wyniku całkowitego wynosząca 13 pkt. W odpowiedzi na pytania dotyczące informacji o celu stosowania GLI, jego działaniu, mechanizmie, działaniach niepożądanych, sposobach ich kontroli oraz interakcjach z innymi lekami, wszyscy opiekunowie wskazali, że otrzymali wystarczającą ilość informacji.

Wyższy wynik w kwestionariuszu SIMS wskazuje na większą satysfakcję opiekunów z otrzymanych informacji o leku, co świadczy o ich poczuciu odpowiedniego poinformowania na temat terapii.

Tabela 46.
Wynik kwestionariusza SIMS

Badanie	OBS	GLI	N
		Mediana (IQR)	
Wynik w skali SIMS [pkt]			
Orriens 2025	4 tyg.	13 (3)	10

9.8. Wpływ na jakość życia chorego oraz jego rodziny

W badaniu oceniano również oddzielnie domenę skali DIS dotyczącą jakości życia, której wyniki mieściły się w przedziale 0–10 punktów. Im wyższy wynik, tym większy negatywny wpływ ślinotoku na jakość życia chorego i jego rodziny. Po dwunastomiesięcznej terapii z zastosowaniem preparatu GLI odnotowano redukcję wyniku o 2,55 punktu, natomiast w grupie poddanej fizjoterapii – o 1,78 punktu. Uzyskane wyniki wskazują na poprawę jakości życia chorych w obu grupach, przy czym efekt był wyraźniejszy w grupie stosującej GLI.

Dodatkowo w badaniu *Ozbudak 2025* oceniono jakość życia, jednakże autorzy publikacji nie zdefiniowali użytej skali. Wyniki wzrosły istotnie statystycznie względem wartości początkowych zarówno w 4., jak i 12. tyg. leczenia, odpowiednio o 0,9 i 2,5 pkt.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 47.
Zmiana w domenie jakości życia skali DIS względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI		Fizjoterapia	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Wynik w domenie jakości życia skali DIS [pkt]						
<i>Papandreou 2024</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowych	-2,55 (0,21)	150	-1,78 (0,49)	9

*minimalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (zakres: od 12,5 do 102 miesięcy)

Tabela 48.
Ocena jakości życia[^]

Badanie	OBS	GLI					
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik jakości życia^ [pkt]							
Ozbudak 2025	4 tyg.	0,7 (0,7)	45	1,6 (0,8)	45	0,9 (n/o)	TAK p<0,001
	12 tyg.			3,2 (0,6)	45	2,5 (n/o)	TAK p<0,001

[^]autorzy publikacji nie sprecyzowali skali do oceny jakości życia

*p-wartość określona przez autorów publikacji

9.9. Ocena leczenia w opinii opiekunów

W badaniu *Orriens 2024* postrzegane przez rodziców zmiany w nasileniu ślinotoku oraz jego wpływie na życie codzienne były oceniane w kilku obszarach. W przypadku ślinotoku przedniego uwzględniono takie aspekty jak obciążenie opiekuńcze, interakcje społeczne oraz poczucie własnej wartości. W przypadku ślinotoku tylnego analizowano częstość występowania problemów z dolnymi drogami oddechowymi, poziom energii, obecność w szkole oraz ogólne samopoczucie dziecka. Ocena zmian w tych obszarach, w porównaniu do sytuacji sprzed rozpoczęcia leczenia, została przeprowadzona przy użyciu 5-punktowej skali ogólnego wrażenia zmiany przez opiekuna (tj. znaczna poprawa, minimalna poprawa, brak zmiany, minimalne pogorszenie, znaczne pogorszenie).

W analizowanej populacji chorych ze ślinotokiem przednim leczonych GLI co najmniej minimalną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia ślinotoku odnotowano u 81,8% chorych. Natomiast znaczną poprawę zaobserwowano u 47,3% dzieci.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 49
Zmiana nasilenia ślinotoku w skali CGIC

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Zmiana nasilenia ślinotoku w skali CGIC				
Orriens 2024	16 mies.	Minimalna poprawa	45 (81,8)	55
		Znaczna poprawa	26 (47,3)	55

Rodzice ponad połowy dzieci (54,5%) zauważyli, że leczenie GLI przyczyniło się do zmniejszenia obciążenia związanego z codzienną opieką. Ślinotok został zidentyfikowany jako czynnik negatywnie wpływający na interakcje społeczne u 36 dzieci, natomiast na samoocenę u 11 dzieci. Poprawę w tych aspektach raportowano odpowiednio w 30,5% i 36,3% przypadków. Należy zauważyć, że wśród chorych, u których wystąpiło znaczne zmniejszenie ślinienia, poprawa w zakresie obciążenia związanego z codzienną opieką wystąpiła w 92,3% przypadków. Poprawa w interakcjach społecznych i samoocenie natomiast u 68,8% i 66,7% chorych.

U dzieci z tylnym ślinotokiem nasilenie aspiracji śliny, duszności i/lub kaszlu zmniejszyło się u 60,7% chorych leczonych GLI. U 38,9% dzieci, u których występowały zakażenia dróg oddechowych zaobserwowano rzadszy odsetek ich nawrotów. W sytuacjach, gdy ślinotok tylny negatywnie wpływał na obecność dziecka w szkole lub jego ogólne samopoczucie, u odpowiednio 41,7% i 50,0% chorych zauważono minimalną poprawę po rozpoczęciu leczenia. Objawy tylnego ślinienia nasiliły się u dwojga dzieci, co negatywnie wpłynęło na częstotliwość zakażeń dolnych dróg oddechowych zgłaszaną przez rodziców, obecność w szkole i/lub samopoczucie.

W przypadku długotrwałego stosowania GLI (>24 tygodnie) rodzice 18 dzieci (38,3%) zgłosili, że efekt leku i jego wpływ na codzienne życie malał z czasem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach oraz na poniższych wykresach.

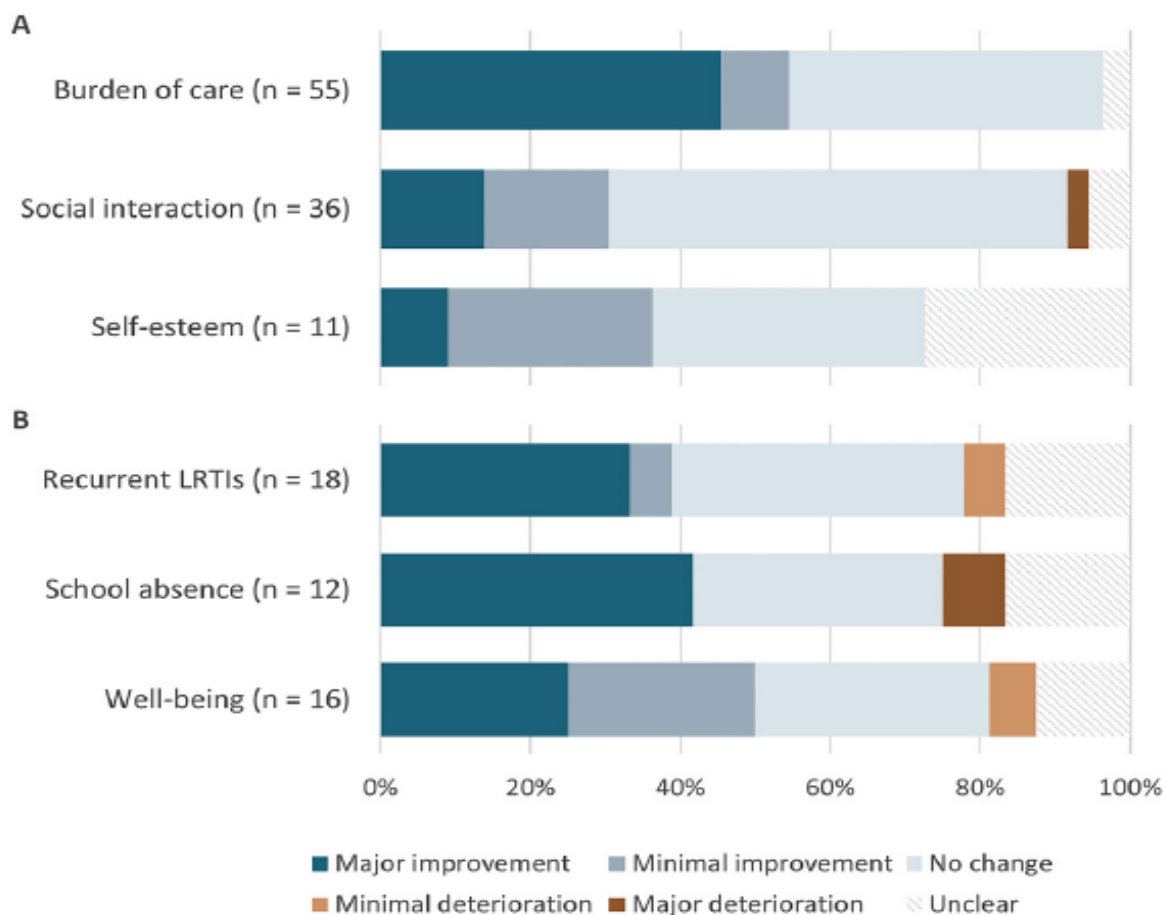
Tabela 50.
Wpływ GLI na jakość życia dzieci z przednim ślinotokiem

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	GLI	
				n (%)	N
Zmiana w skali ogólnego wrażenia zmiany przez opiekuna					
Orriens 2024	16 mies.	Dzieci z przednim ślinotokiem ze zmniejszeniem ślinienia	Zmniejszenie obciążenia opieką	30 (54,5)	55
			Poprawa interakcji społecznych	11 (30,5)	36
			Poprawa samooceny	4 (36,3)	11
		Dzieci z przednim ślinotokiem ze znacznym zmniejszeniem ślinienia	Zmniejszenie obciążenia opieką	24 (92,3)	26
			Poprawa interakcji społecznych	11 (68,8)	16
			Poprawa samooceny	4 (66,7)	6

Tabela 51.
Wpływ GLI na jakość życia dzieci z tylnym ślinotokiem

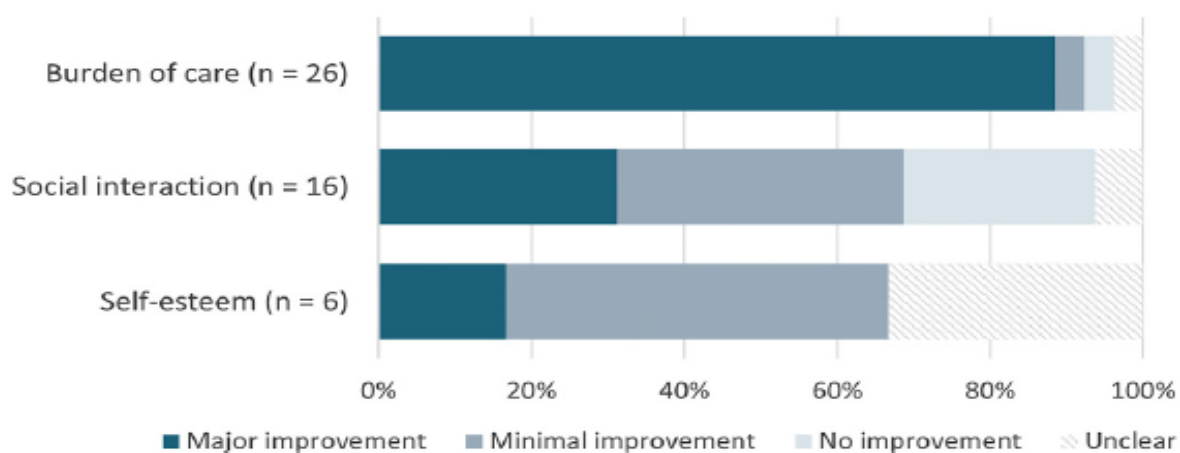
Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	GLI	
				n (%)	N
Zmiana w skali ogólnego wrażenia zmiany przez opiekuna					
Orriens 2024	16 mies.	Dzieci z tylnym ślinotokiem	Zmniejszenie nasilenia aspiracji śliny, duszności i/lub kaszlu	17 (60,7)	28
			Zmniejszona częstość zakażeń dróg oddechowych u dzieci z nawracającymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych	7 (38,9)	18
			Zwiększona frekwencja w szkole	5 (41,7)	12
			Poprawa samopoczucia	8 (50,0)	16

Rysunek 8.
Zmiany we wpływie przedniego (panel A) i tylnego (panel B) ślinienia na codzienne życie w trzech obszarach



Źródło: Orriens 2024

Rysunek 9.
Zmiany we wpływie ślinienia na codzienne życie u dzieci z istotnym zmniejszeniem ślinienia przedniego



Źródło: Orriens 2024

10. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie randomizowanego badania SALIVA oraz jego długoterminowego przedłużenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badania SALIVA oraz jego długoterminowego przedłużenia.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Działania niepożądane

Do 84. dnia badania działania niepożądane odnotowano u 50,0% dzieci otrzymujących glikopironium w stężeniu 320 µg/ml oraz u 34,9% dzieci otrzymujących placebo.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie otrzymującej glikopironium były: zaparcia (20,5%), suchość w jamie ustnej (6,8%) oraz wymioty (6,8%). W grupie placebo najczęściej zgłaszano zaparcia (16,3%), biegunkę (7,0%) oraz uczucie zmęczenia (7,0%). Działania niepożądane stanowiły najczęstszą przyczynę przerwania leczenia. W grupie otrzymującej glikopironium w stężeniu 320 µg/ml, działania niepożądane doprowadziły do przerwania terapii u 15,9% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane ogółem										
SALIVA (Fayoux 2024)	84 dni	Działania niepożądane ogółem	22 (50,0)	44	15 (34,9)	43	1,87 (0,79; 4,42)	0,15 (-0,05; 0,36)	n/d	NIE
		Ciężkie działania niepożądane	1 (2,3)	44	0 (0,0)	43	7;22 (0,14; 364;11)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	7 (15,9)	44	2 (4,7)	43	3,88 (0,76; 19,86)	0,11 (-0,01; 0,24)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
SALIVA (Fayoux 2024)	84 dni	Drażliwość	2 (4,5)	44	2 (4,7)	43	0,98 (0,13; 7,26)	-0,001 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
SALIVA (Fayoux 2024)	84 dni	Zaczerwienienie	1 (2,3)	44	1 (2,3)	43	0,98 (0,06; 16,13)	-0,001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
SALIVA (Fayoux 2024)	84 dni	Zaparcia	9 (20,5)	44	7 (16,3)	43	1,32 (0,44; 3,94)	0,04 (-0,12; 0,20)	n/d	NIE
		Suchość w jamie ustnej	3 (6,8)	44	2 (4,7)	43	1,50 (0,24; 9,45)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		Wymioty	3 (6,8)	44	0 (0,0)	43	7,57 (0,77; 74,77)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
		Biegunka	1 (2,3)	44	3 (7,0)	43	0,31 (0,03; 3,10)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
SALIVA <i>(Fayoux 2024)</i>	84 dni	Zastój moczu	1 (2,3)	44	0 (0,0)	43	7;22 (0,14; 364;11)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
SALIVA <i>(Fayoux 2024)</i>	84 dni	Zmęczenie	b/d	44	3 (7,0)	43	b/d	b/d	b/d	b/d

W badaniu przedłużonym zaobserwowano profil bezpieczeństwa zbliżony do tego, który odnotowano w badaniu głównym. Warto jednak podkreślić, że w początkowej fazie leczenia liczba zgłaszanych działań niepożądanych była wyższa niż w trakcie długoterminowej terapii. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaparcia (29,7%) oraz suchość w jamie ustnej (10,8%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Działania niepożądane ogółem					
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252 dni	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	19 (51,4)	37
		Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	0 (0,0)	37
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	2 (5,4)	37
Zaburzenia psychiczne					
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252 dni	Drażliwość	Ogółem	2 (5,4)	37
		Nadpobudliwość psychoruchowa	Ogółem	2 (5,4)	37
Zaburzenia żołądka i jelit					
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252 dni	Zaparcia	Ogółem	11 (29,7)	37
		Suchość w jamie ustnej	Ogółem	4 (10,8)	37
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252 dni	Zastój moczu	Ogółem	1 (2,7)	37

10.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu SALIVA występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano u 77,3% chorych w ramieniu interwencji oraz 69,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
SALIVA (Fayoux 2024)	84 dni	Zdarzenia niepożądane ogółem	34 (77,3)	44	30 (69,8)	43	1,47 (0,56; 3,85)	0,08 (-0,11; 0,26)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (13,6)	44	1 (2,3)	43	6,63 (0,76; 57,62)	0,11 (0,002; 0,22)	9 (4; 500)	TAK

W okresie do 252 dni wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 86,5% chorych. U 16,2% chorych raportowano zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie, a u 2 chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia GLI.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem					
SALIVA OLSE (Fayoux 2025)	252 dni	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	32 (86,5)	37
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	6 (16,2)	37
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	2 (5,4)	37

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

11.1. Zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane

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

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 56.

Częstość występowania zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego

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

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

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

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń zależnych od dawki/zaburzeń spodziewanych prowadzących do przerwania leczenia

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

11.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

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

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

12.1. Działania niepożądane

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 59.
Częstość występowania działań niepożądanych

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

12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 60.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 61.

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

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

12.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 62.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	20 (100,0)	20	15 (83,3)	18	9,26 (0,44; 192,72)	0,17 (-0,02; 0,35)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zaczerwienie-nie	5 (25,0)	20	3 (16,7)	18	1,67 (0,34; 8,26)	0,08 (-0,17; 0,34)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Zeller 2012a	8 tyg.	Przekrwienie śluzówki nosa	6 (30,0)	20	1 (5,6)	18	7,29 (0,78; 67,90)	0,24 (0,02; 0,47)	4 (2;50)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
Zeller 2012a	8 tyg.	Suchość jamy ustnej	8 (40,0)	20	2 (11,1)	18	5,33 (0,95; 29,81)	0,29 (0,03; 0,55)	3 (1;33)	TAK
		Zaparcia	6 (30,0)	20	4 (22,2)	18	1,50 (0,35; 6,50)	0,08 (-0,20; 0,36)	n/d	NIE
		Wymioty	6 (30,0)	20	2 (11,1)	18	3,43 (0,59; 19,80)	0,19 (-0,06; 0,44)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Zeller 2012a	8 tyg.	Zastój moczu	3 (15,0)	20	0 (0,0)	18	7,45 (0,73; 76,61)	0,15 (-0,02; 0,32)	n/d	NIE

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 63.

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

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

12.6. Wynik w skali mBMRS

Przeprowadzono również analizę przy użyciu zmodyfikowanej Skali Oceny Behawioralnej i Medycznej¹⁶ (mBMRS, ang. *modified Behavioral and Medical Rating Scale*), którą oparto na dostępnych wynikach od pięciu chorych z ramienia GLI oraz czterech z ramienia PLC. Średni wzrost punktacji od wartości wyjściowej wynosił odpowiednio 0,20 i 0,13 punktów dla grup GLI

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

oraz PLC, w tym średni wzrost punktacji w podskali behawioralnej dla tych grup wynosił odpowiednio 0,44 i 0,23 punktów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 64.
Średnia poprawa wyniku w skali mBMRS

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

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

13.1. Zdarzenia niepożądane

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 65
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI*		PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem*									
Mier 2000	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane	25 (69,4)	36	5 (16,7)	30	11,36 (3,44; 37,49)	0,53 (0,33; 0,73)	TAK
Zaburzenia psychiczne									
Mier 2000	8 tyg.	Zmiany zachowania	b/d (23)	b/d	b/d (3)	b/d	n/o	n/o	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI*		PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe									
Mier 2000	8 tyg.	Zarumienienie twarzy	b/d (10)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Mier 2000	8 tyg.	Przekrwienie błony śluzowej nosa	b/d (10)	b/d	b/d (3)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zaburzenia żołądka i jelit									
Mier 2000	8 tyg.	Zaparcia	b/d (18)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o
		Wymioty	b/d (10)		b/d (0)		n/o	n/o	n/o
		Biegunka	b/d (10)		b/d (3)		n/o	n/o	n/o
		Suchość jamy ustnej	b/d (18)		b/d (0)		n/o	n/o	n/o
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Mier 2000	8 tyg.	Zastój moczu	b/d (13)	b/d	b/d (0)	b/d	n/o	n/o	n/o

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

13.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

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

14. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie jednoramiennego badania *Zeller 2012b*

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

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

14.1. Zgony

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 67.
Częstość występowania zgonów

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

14.2. Działania niepożądane

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 68.
Częstość występowania działań niepożądanych

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

14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 69.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

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

14.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 70.

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

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

14.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 71.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
TEAE					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	122 (89,1)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	46 (86,8)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	76 (90,5)	84
		Ciężkie darzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	8 (5,8)	137
			Chorzy stosujący wcześniej GLI	4 (7,5)	53
			Chorzy nie stosujący wcześniej GLI	4 (4,8)	84
Zaburzenia naczyniowe					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zaczerwienienie	Ogółem	15 (10,9)	137
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zeller 2012b	24 tyg.	Przekrwienie śluzówki nosa	Ogółem	15 (10,9)	137
Zaburzenia żołądka i jelit					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zaparcia	Ogółem	28 (20,4)	137
		Biegunka		24 (17,5)	
		Wymioty		24 (17,5)	
		Suchość jamy ustnej		15 (10,9)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zeller 2012b	24 tyg.	Gorączka	Ogółem	20 (14,6)	137

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zeller 2012b	24 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (10,0)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (10,5)	b/d
		Paciorkowcowe zapalenie gardła	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (4,3)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niskie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (10,0)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
Zaburzenia układu nerwowego					
Zeller 2012b	24 tyg.	Senność	Niskie dawki GLI	b/d (0,0)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (8,6)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (2,6)	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zeller 2012b	24 tyg.	Krwotok z nosa	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (4,3)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
		Zapalenie płuc	Niskie dawki GLI	b/d (0,0)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (5,7)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (7,9)	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit					
Zeller 2012b	24 tyg.	Wymioty	Niskie dawki GLI	b/d (13,8)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (18,6)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (18,4)	b/d
		Suchość jamy ustnej	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (11,4)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (15,8)	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	GLI	
				n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zeller 2012b	24 tyg.	Gorączka	Niskie dawki GLI	b/d (6,9)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (15,7)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (18,4)	b/d
		Wysypka	Niskie dawki GLI	b/d (3,4)	b/d
			Umiarkowane dawki GLI	b/d (11,4)	b/d
			Wysokie dawki GLI	b/d (5,3)	b/d

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 73.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia

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

15. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie badań RWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa GLI na podstawie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej *Ozdubak 2025*, *Orriens 2024*, *Zanon 2021* oraz *Reid 2019*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

15.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Zanon 2021* u 42,9% chorych leczonych GLI raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego. W badaniu *Reid 2019* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77,4%. W badaniu *Ozdubak 2025* ok. 42% chorych zgłaszało zdarzenia niepożądane w trakcie trwania badania, jednak nie odnotowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Ponadto żaden chory nie musiał przerwać leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu *Zanon 2021* była suchość jamy ustnej, którą odnotowano u 23,8% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych w grupie. W badaniu *Reid 2019* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zaburzenia żołądka i jelit, występujące u 45,2% chorych. Natomiast do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu *Ozdubak 2025* należały: zaparcia (31% chorych), nadmierna suchość (7% chorych) oraz wymioty i zaczerwienienie skóry (po 4% chorych).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 74.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Reid 2019	12 mies.	Zdarzenia niepożądane	48 (77,4)	62
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*		9 (42,9)	21
Ozbudak 2025	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	19 (42,2)	45
		Zdarzenia niepożądane nieoczekiwane	0 (0,0)	45
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	45
Zaburzenia psychiczne				
Reid 2019	12 mies.	Zaburzenia zachowania	26 (41,9)	62
Ozbudak 2025	12 tyg.	Zaburzenia koncentracji uwagi	0 (0,0)	45
		Zaburzenia nastroju	0 (0,0)	45
Zaburzenia układu nerwowego				
Reid 2019	12 mies.	Pogorszenie się napadów drgawkowych	4 (6,5)	62
Ozbudak 2025	12 tyg.	Senność	0 (0,0)	45
		Pogorszenie koordynacji	0 (0,0)	45
Zaburzenia w obrębie oka				
Ozbudak 2025	12 tyg.	Rozszerzenie źrenic	1 (2,2)	45
Zaburzenia serca				
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Tachykardia	1 (4,8)	21
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Niedrożność nosa	1 (4,8)	21
		Krwawienie z nosa	1 (4,8)	21
Ozbudak 2025	12 tyg.	Niedrożność nosa	0 (0,0)	45
Zaburzenia żołądka i jelit				
Reid 2019	12 mies.	Zaburzania żołądka i jelit ogółem	28 (45,2)	62
		Trudności w przełykaniu	5 (8,1)	62
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)*	Suchość jamy ustnej	5 (23,8)	21
		Zaparcia	1 (4,8)	21
		Wymioty	1 (4,8)	21

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Ozbudak 2025	12 tyg.	Biegunka	1 (4,8)	21
		Refluks żołądkowo-przełykowy	1 (4,8)	21
		Zaparcia	14 (31,1)	45
		Wymioty	2 (4,4)	45
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Reid 2019	12 mies.	Wysypka	12 (19,4)	62
Ozbudak 2025	12 tyg.	Nadmierna suchość	3 (6,7)	45
		Suchość	1 (2,2)	45
		Zaczerwienienie skóry	2 (4,4)	45
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Reid 2019	12 mies.	Nietrzymanie moczu lub skąpomocz	15 (24,2)	62

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

W badaniu *Orriens 2024*, rodzice 43 dzieci (70,5%) zgłosili wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Do najczęściej występujących należały problemy żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza zaparcia (37,7%). Nadmierna suchość w jamie ustnej lub suchość ust oraz zagęszczenie śliny raportowano odpowiednio u 26,2% i 19,7% dzieci. Osiemnastu rodziców (29,5%) wskazało, że nie wiedziało, na jakie potencjalne zdarzenia niepożądane powinni zwracać uwagę. Wśród dzieci stosujących GLI dłużej niż 24 tygodnie, 13 rodziców (27,7%) zgłosiło, że zdarzenia niepożądane nasilały się z czasem, często w związku ze zwiększeniem dawki.

Jeśli chodzi o proporcję zdarzeń niepożądanych do skuteczności leczenia, 43% ankietowanych rodziców stwierdziło, że pozytywny wpływ GLI przeważał, 36% uznało, że dominowały zdarzenia niepożądane, a 21% nie zauważyło ani pozytywnego, ani negatywnego efektu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na okres stosowania GLI

Badanie	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane ogółem, n = 61	Krótkoterminow e (≤24 tygodnie) stosowanie leku, n = 14	Długoterminow e (>24 tygodni) stosowanie leku, n = 47
Zdarzenia niepożądane ogółem					
Orriens 2024	16 mies.	Zdarzenie niepożądane	43 (70,5)	8 (57,1)	35 (74,5)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Orriens 2024	16 mies.	Zakażenie gruczołów ślinowych	1 (1,6)	0 (0)	1 (2,1)
Zaburzenia układu nerwowego					
Orriens 2024	16 mies.	Senność	7 (11,5)	3 (21,4)	4 (8,5)
		Niepokój	4 (6,6)	2 (14,3)	2 (4,3)
		Zawroty głowy	3 (4,9)	0 (0)	3 (6,4)
		Nasilenie napadów padaczkowych	3 (4,9)	0 (0)	3 (6,4)
		Ból głowy	1 (1,6)	1 (7,1)	0 (0)
		Problemy z koordynacją	1 (1,6)	1 (7,1)	0 (0)
Zaburzenia serca					
Orriens 2024	16 mies.	Kołatanie serca / tachykardia	3 (4,9)	0 (0)	3 (6,4)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Orriens 2024	16 mies.	Krwawienie z nosa	4 (6,6)	0 (0)	4 (8,5)
Zaburzenia żołądka i jelit					
Orriens 2024	16 mies.	Zaparcia	23 (37,7)	4 (28,6)	19 (40,4)
		Suchość w jamie ustnej / suche usta	16 (26,2)	0 (0)	16 (34,0)
		Zgęstnienie śliny / śluzu	12 (19,7)	1 (7,1)	11 (23,4)
		Wymioty	4 (6,6)	3 (21,4)	2 (4,3)
		Biegunka	4 (6,6)	1 (7,1)	3 (6,4)
		Zatrzymanie treści żołądkowej	1 (1,6)	1 (7,1)	0 (0)
		Nudności	1 (1,6)	1 (7,1)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Orriens 2024	16 mies.	Nietolerancja ciepła	9 (14,8)	0 (0)	9 (19,1)

Badanie	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane ogółem, n = 61	Krótkoterminow e (≤24 tygodnie) stosowanie leku, n = 14	Długoterminow e (>24 tygodni) stosowanie leku, n = 47
		Zaczerwienienie skóry / wysypka	3 (4,9)	1 (7,1)	2 (4,3)
		Sucha skóra	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Orriens 2024	16 mies.	Zatrzymanie moczu	8 (13,1)	0 (0)	8 (17,0)
		Kamień w pęcherzu moczowym	1 (1,6)	0 (0)	1 (2,1)

15.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *Zanon 2021* u 14,3% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. W badaniu *Reid 2019* takie zdarzenie zaobserwowano u 27,4% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 76.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

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

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

15.3. Działania niepożądane

W badaniu *Orriens 2025* zgłoszono występowanie problematycznych oraz nieproblematycznych działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących problematycznych działań niepożądanych należały zaparcia (45,5%), ból brzucha (22,7%) oraz drażliwość (22,7%). U chorych nie odnotowano działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, a większość z nich miała łagodne nasilenie

(poziom 2 – 62,5%). U 56,3% chorych raportowano wystąpienie działań niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia.

Do najczęściej występujących nieproblematycznych działań niepożądanych należało wystąpienie zagęszczonej śliny (31,8%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 77.

Częstość występowania problematycznych działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Orriens 2025	12 mies.	Działania niepożądane	16 (72,7)	22
Zasady postępowania*				
Orriens 2025	12 mies.	Brak potrzeby interwencji	1 (6,3)	16
		Tymczasowe zmniejszenie dawki	9 (56,3)	16
		Przepisanie lub zwiększenie dawki środków przeczyszczających	4 (25,0)	16
		Zmiany w diecie	3 (18,8)	16
		Tymczasowe przerwanie leczenia i ponowne stopniowe wprowadzanie	2 (12,5)	16
		Całkowite przerwanie leczenia**	9 (56,3)	16
Nasilenie objawów*				
Orriens 2025	12 mies.	Poziom 1 – łagodne	2 (12,5)	16
		Poziom 2 – łagodne	10 (62,5)	16
		Poziom 3 – umiarkowane	4 (25,0)	16
		Poziom 4 – umiarkowane	0 (0,0)	16
		Poziomy 5, 6, 7 – ciężkie	0 (0,0)	16
Poziom dawkowania				
Orriens 2025	12 mies.	Poziom 1	6 (37,5)	16
		Poziom 2	3 (18,8)	16
		Poziom 3	4 (25,0)	16
		Poziom 4	1 (6,3)	16
		Poziom 5	2 (12,5)	16

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Orriens 2025	12 mies.	Zaburzenia łaknienia / zmniejszony apetyt	2 (9,1)	22
Zaburzenia psychiczne				
Orriens 2025	12 mies.	Drażliwość	5 (22,7)	22
		Senność	4 (18,2)	22
		Wybuchowe zachowania / napady złości	3 (13,6)	22
		Bezsenna	2 (9,1)	22
		Częste epizody płaczu	1 (4,5)	22
Zaburzenia serca				
Orriens 2025	12 mies.	Palpitacje serca	1 (4,5)	22
		Tachykardia	1 (4,5)	22
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Orriens 2025	12 mies.	Krwawienie z nosa	2 (9,1)	22
		Suchość nosa	1 (4,5)	22
Zaburzenia żołądka i jelit				
Orriens 2025	12 mies.	Zaparcia	10 (45,5)	22
		Ból brzucha	5 (22,7)	22
		Refluks żołądkowo-przelykowy	2 (9,1)	22
		Wymioty	2 (9,1)	22
		Zmiany w konsystencji stolca	1 (4,5)	22
		Suchość w jamie ustnej	1 (4,5)	22
		Owrzodzenia jamy ustnej	1 (4,5)	22
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Orriens 2025	12 mies.	Nietolerancja ciepła	4 (18,2)	22
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Orriens 2025	12 mies.	Zatrzymanie moczu	3 (13,6)	22
		Zakażenie dróg moczowych	1 (4,5)	22

*zasady postępowania określone wyłącznie dla dzieci, u których występuje 1 lub więcej problematycznych działań niepożądanych

**w tekście publikacji podano, że przerwanie leczenia wystąpiło u 8 dzieci, nie jest znana przyczyna rozbieżności

Tabela 78.
Częstość występowania nieproblematycznych działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
Orriens 2025	24 tyg.	Zagęszczona ślina	7 (31,8)	22
		Suche / popękane usta	2 (9,1)	22

16. Ocena bezpieczeństwa GLI na podstawie bazy CPRD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

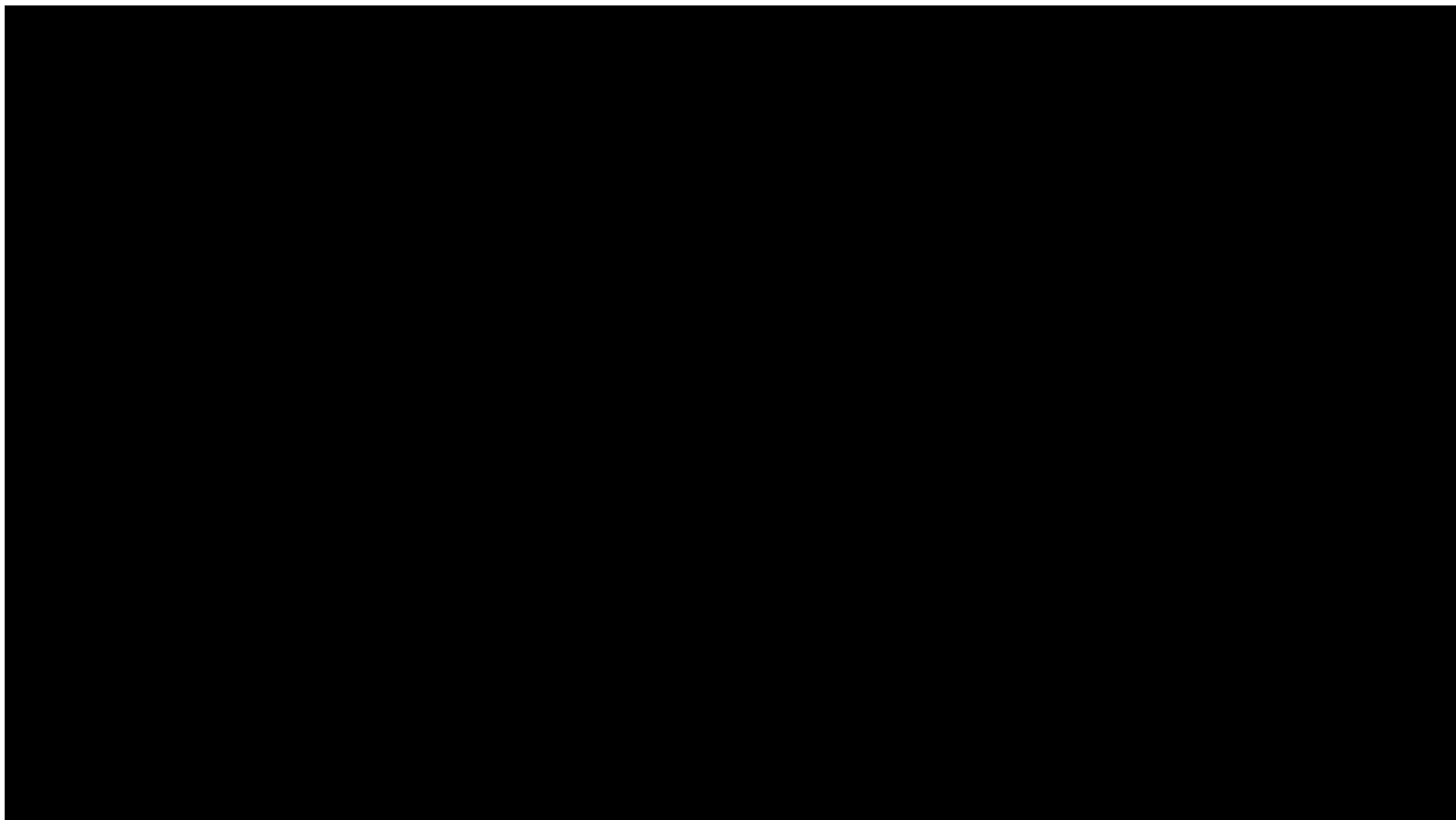
[REDACTED]

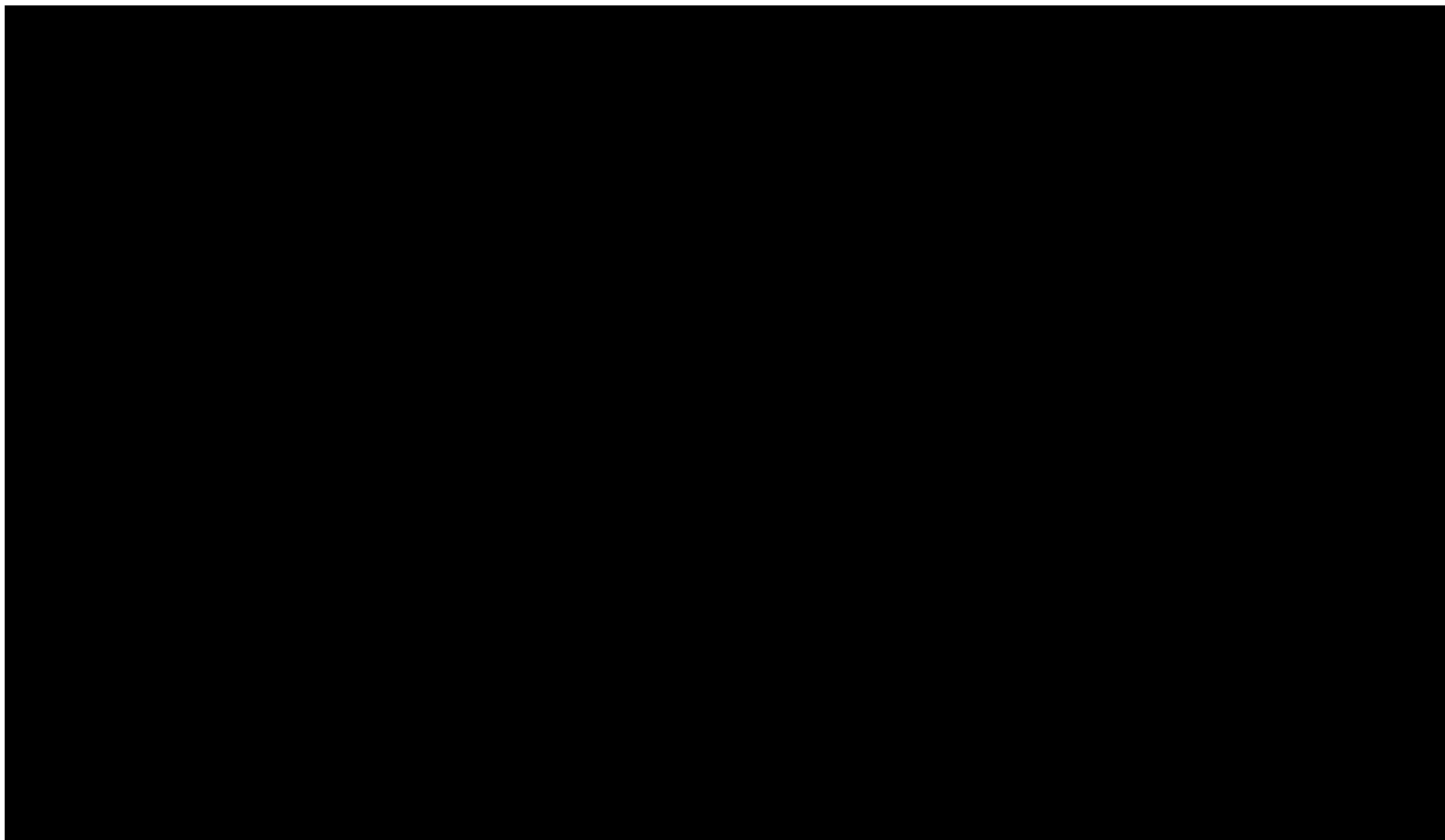
[REDACTED]

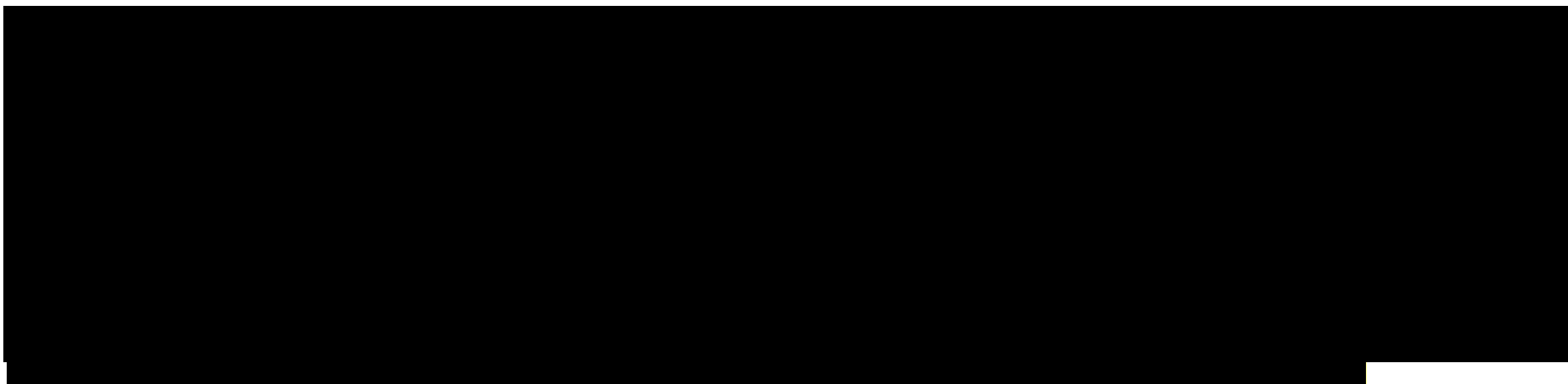
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

Korzyści z zastosowania roztworu glikopironium w łagodzeniu patologicznego ślinienia się wśród dzieci z zaburzeniami neurologicznymi wykazano w dwóch badaniach RCT: *Zeller 2012a* oraz *Mier 2000*. Kluczowe 8-tygodniowe badanie *Zeller 2012a* przeprowadzone z udziałem 38 chorych wykazało przewagę GLI nad PLC w redukcji ślinienia się u dzieci w wieku 3-16 lat. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu, rozumiany jako poprawa o ≥ 3 punkty w mTDS był znacząco wyższy²¹ dla GLI (14/19; 73,7%) niż dla PLC (3/17; 17,6%) ($p = 0,0011$). Przewagę GLI nad PLC wykazano również w badaniu *Mier 2000*, przeprowadzonym w populacji 39 dzieci w wieku ≥ 4 lat z zaburzeniami neurorozwojowymi i ciężkim ślinotokiem. Wynik dla redukcji ślinienia w mTDS był proporcjonalny do wzrostu poziomu dawki w okresie 4 tygodni miareczkowania, a po upływie kolejnych 4 tygodni stosowania najwyższej indywidualnej dawki, zmniejszył się jeszcze bardziej.

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

W odniesieniu do bezpieczeństwa w badaniu *Mier 2000* stwierdzono większą częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (23%) w grupie GLI w porównaniu z PLC. Pomimo zastosowania w badaniu wyższej niż powszechnie stosowana dawki, istnieją obawy, że u niektórych leczonych dzieci występuje

²¹ poprawa dotyczyła wyników zaczynała się 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia (52,6% vs. 0%; $p=0,00007$)

zwiększone ryzyko przekraczania bariery krew-mózg. Zdarzenia niepożądane ze strony OUN mogą być trudne do odróżnienia przez opiekuna od objawów choroby neurologicznej.

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

W randomizowanych badaniach *Zeller 2012a* i *Mier 2000* zastój moczu raportowano u 13-15% chorych leczonych GLI, natomiast nie występował on w ramieniu PLC. Zdaniem ekspertów klinicznych zastój moczu może wystąpić u chorych, nie jest jednak często spotykanym w praktyce klinicznej zdarzeniem niepożądanym.

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

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

Powyższe wnioski zostały poparte danymi z bazy CPRD, stanowiącej złoty standard wśród baz danych w Wielkiej Brytanii umożliwiając przeprowadzenie znaczących obliczeń wpływu czasu trwania leczenia na bardziej powszechne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem układu oddechowego, kaszlem, zapaleniem płuc i zaparciami. Rodzaj

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

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

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

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

18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

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

18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

18.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie przeciwcholinergiczne

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

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

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

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

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania

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

Ślinotok o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym

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

Zaburzenia dotyczące serca

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia stomatologiczne

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

Działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

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

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

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

Benzoesan sodu

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

18.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przypadku stosowania glikopironium często występują działania niepożądane ze względu na znane farmakodynamiczne właściwości przeciwcholinergiczne. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: suchość błony śluzowej jamy ustnej (11%), zaparcie (20%), biegunka (18%), wymioty (18%), zatrzymanie moczu (15%), zaczerwienienie skóry (11%) i niedrożność nosa (11%). Działania niepożądane występują częściej podczas stosowania większych dawek i przedłużonej terapii

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

Tabela 81.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych glikopironium

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

18.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zatrzymanie moczu

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

Zapalenie płuc

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

Zaparcia

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

Ośrodkowy układ nerwowy

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

Zaburzenia dotyczące serca

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

Szczególne grupy chorych

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

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

Dorośli

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

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

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

- wysoką temperaturę otoczenia.

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

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

18.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, bazy WHO oraz bazy FAERS

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

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 28.09.2025 r.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, jak i w bazie WHO należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit. W bazie FAERS, podobnie jak w pozostałych bazach, najczęściej odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit, a także zaburzenia układu nerwowego, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bromkiem glikopironium oraz w bazie FAERS u chorych leczonych produktem leczniczym Cuvposa®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych: 28.09.2025)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	666
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	603
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	341
Zaburzenia żołądka i jelit	338
Zaburzenia układu nerwowego	306
Baza WHO (data zbierania danych: 28.09.2025)	
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 935
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 795
Zaburzenia żołądka i jelit	1 199
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 155
Zaburzenia układu nerwowego	880
Baza FAERS (data zbierania danych: 26.05.2022)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9
Zaburzenia układu nerwowego	8
Zaburzenia żołądka i jelit	6
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4

Opracowanie własne na podstawie danych ze strony internetowej ADRReports, WHO UMC, FAERS [ADR 2025, WHO UMC 2025, FAERS 2025].

19. Ograniczenia

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

- w badaniach uzupełniających przedstawionych w analizie zastosowano inny produkt leczniczy zawierający bromek glikopironium Cuvposa®, który jest średnio o około 25% mniej biodostępny niż Sialanar®. W związku z tym w *ChPL Sialanar®* określono o 20% mniejszą dawkę początkową i o 20% mniejsze przyrosty dawki. Zgodnie z *EMA EPAR 2016* schemat dawkowania bromku glikopironium określony w *ChPL Sialanar®* jest właściwy oraz odzwierciedla ekspozycje na bromek glikopironium, w których zastosowano roztwór GLI (1 mg/5 ml). Należy jednak podkreślić, że głównym badaniem uwzględnionym w analizie jest randomizowane badanie *SALIVA*, w którym zastosowano produkt leczniczy Sialanar®. Ten sam lek stosowano również w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Orriens 2025*. Wyniki obu badań są spójne z danymi dotyczącymi innych postaci bromku glikopironium;
- podstawę analizy stanowi randomizowane badanie *SALIVA* wraz z długoterminowym badaniem przedłużonym, którego okres obserwacji wynosi 9 miesięcy. Większość badań w analizie cechują się krótszym okresem obserwacji, nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zgodnie z *ChPL Sialanar®* bromek glikopironium zalecany jest do stosowania krótkookresowego. W związku z tym nawet badania z 12-tygodniowym okresem obserwacji dostarczają istotnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLI;
- 32,1% chorych uczestniczących w badaniu *Zeller 2012b* miało umiarkowany ślinotok, podgrupa ta nie spełniała kryterium populacji określonego w *ChPL Sialanar®*. Wyniki z ww. badania zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ u większości chorych uczestniczących w badaniu występował ślinotok o nasileniu ciężkim do obfitego. Ponadto w badaniu przedstawiono wyniki dla dłuższego 24-tygodniowego okresu obserwacji. Ponadto w części badań RWE nie określono jednoznacznie nasilenia ślinotoku u chorych. Należy jednak przyjąć, że lek stosowany jest zgodnie ze wskazaniem w leczeniu ciężkiego ślinotoku u chorych z zaburzeniami neurologicznymi;
- W badaniu *SALIVA* odsetek chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym wyniósł ok. 43%, natomiast w badaniu *Parr 2017* było to 29%. U pozostałych chorych uczestniczących w badaniach występowały inne zaburzenia neurologiczne. Należy

podkreślić, że w ocenie skuteczności leczenia ślinotoku kluczowe znaczenie ma jego nasilenie, a nie choroba neurologiczna, w przebiegu której występuje ślinotok. W związku z tym wiarygodność wnioskowania należy ocenić jako wysoką, ponieważ we wszystkich badaniach eksperymentalnych oprócz *Zeller 2012b* brali udział chorzy ze ślinotokiem o nasileniu ciężkim do obfitego. Dodatkowo wnioski z badań *Ozbudak 2025*, *Zeller 2012a*, *Mier 2000* oraz *Zeller 2012b*, w których uczestniczyła większość chorych z CP, potwierdzają wyniki pozostałych przedstawionych w analizie badań.

20. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie *SALIVA* (Fayoux 2024) obejmujące dzieci z ciężkim ślinotokiem wtórnym do przewlekłych zaburzeń neurologicznych, w tym porażenia mózgowego. Badanie to, wraz z jego otwartą fazą przedłużoną (Fayoux 2025), charakteryzuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną i zastosowaniem zwalidowanej skali DIS do oceny skuteczności leczenia glikopiropanem. Dodatkowo uwzględniono wyniki badania *Parr 2017* o wysokiej jakości metodologicznej, w którym zastosowano jako komparator plastry z hioscyną – interwencję niestosowaną rutynowo w polskiej praktyce klinicznej. Dlatego w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki ramienia z GLI. Uzupełniając uwzględniono badania *Zeller 2012a* i *Mier 2000*, w których porównywano GLI z placebo, jednak ich wiarygodność ograniczają istotne braki metodologiczne, w tym użycie niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywna ocena jakości dokonana przez CADTH. Analiza została także rozszerzona o dane z długoterminowego badania *Zeller 2012b* oraz liczne badania obserwacyjne (Orriens 2025, Ozdubak 2025, Orriens 2024, Papandreou 2024, Zanon 2021, Reid 2019), dostarczające dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa glikopiropanu w praktyce klinicznej.

Ocena skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy w randomizowanym badaniu *SALIVA* oceniano w populacji ITT obejmującej wszystkich randomizowanych chorych. Mediana zmiany całkowitego wyniku w skali DIS od wartości początkowej zmniejszyła się o 29,5 pkt. wśród chorych leczonych GLI oraz o 1 pkt. w grupie PLC, co stanowiło istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji. Poprawa była zauważalna już w 28. dniu i była znamienna statystycznie. Wyniki analiz wrażliwości potwierdziły trwałość efektu, a w przedłużonej fazie badania *SALIVA* OLSE odnotowano dalszą poprawę – mediana zmiany DIS zmniejszyła się o 39 pkt. po 36 tygodniach leczenia oraz o 18 pkt. u chorych, którzy przeszli z placebo na glikopiranium.

Istotnie większy odsetek chorych otrzymujących GLI osiągnął odpowiedź kliniczną (poprawa w skali DIS $\geq 13,6$ pkt.) zarówno w 28. dniu (61,4% vs 27,9%), jak i w 84. dniu badania (63,6% vs 34,9%). Dobrą odpowiedź (≥ 28 pkt.) odnotowano u 52,3% chorych leczonych glikopironium, przy zachowaniu istotności statystycznej po korekcie względem wartości początkowej. W przedłużonej fazie badania odpowiedź na leczenie wystąpiła u około 81% chorych, a dobra odpowiedź u około 70% w 252. dniu terapii. W grupie, która przeszła z placebo na GLI, odpowiedź odnotowano u około 60% dzieci.

W grupie chorych leczonych GLI zaobserwowano istotną poprawę w pytaniu skali DIS dotyczącym jakości życia dziecka, ze medianą zmiany wynoszącą 3 punkty w 28. i 84. dniu, względem wartości początkowej wynoszącej 8 pkt. W grupie kontrolnej nie odnotowano poprawy, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Leczenie GLI spowodowało również znaczącą redukcję wpływu ślinienia na życie rodziny – mediana zmniejszyła się o 2 punkty w 28. dniu oraz o 2,5 pkt. w 84. dniu. W przedłużeniu badania kontynuacja terapii GLI doprowadziła do wysoce istotnej redukcji wyników w pytaniach dotyczących wpływu ślinienia na życie dziecka i rodziny, także u chorych przechodzących z placebo na GLI. Wyniki te potwierdzają obserwacje z fazy głównej badania. Wypełnienie kwestionariusza DISABKIDS-37 przez rodziców było niskie, co mogło wpłynąć na brak istotnych różnic między grupami. Analiza kwestionariusza wypełnionego przez dzieci była niemożliwa ze względu na bardzo niską liczbę uczestników.

W badaniu *Parr 2017* po 4 tygodniach terapii GLI zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych średniego wyniku w skali DIS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Wynik ten uległ redukcji o 26,8 pkt względem wartości początkowych. Kierunek zmian utrzymał się również w 12. tygodniu leczenia, w którym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku w skali DIS o 28,3 pkt względem wartości początkowych. Należy podkreślić, że minimalną istotną klinicznie różnicę wyniku w skali DIS określono na 13,6 punktu. W związku z tym wyniki odnotowane w badaniu *Parr 2017* świadczą o wysokiej skuteczności interwencji.

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

W badaniu *Parr 2017* oceniano ponadto ogólną satysfakcję z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM²². Po 4 tygodniach leczenia średni wynik kwestionariusza w domenie *ogólne zadowolenie* wyniósł 86 pkt. Zbliżone wyniki odnotowano również w przypadku podskal: *skuteczność* i *wygoda*. Natomiast w podskali *zdarzenia niepożądane* zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 pkt. Wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji były spójne z wynikami po 4 tygodniach terapii. Wyniki kwestionariusza TSQM wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia GLI.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Zeller 2012a* stanowił „dychotomizowany mTDS”, zgodnie z którym chorych ze zmianą wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty klasyfikowano jako chorych odpowiadających na leczenie. Skala ta składa się z 9 punktów, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 73,7% chorych w grupie GLI oraz 17,6% w grupie PLC. Zaobserwowano ponadto istotną statystycznie różnicę między średnim wynikiem w skali mTDS po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (3,94 pkt vs. 0,71 pkt na korzyść interwencji badanej). Należy przy tym zaznaczyć, że korzystne działanie GLI zaobserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie raportowano wśród 52,6% chorych.

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

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

Analiza skuteczności została ponadto uzupełniona o wyniki z licznych badań obserwacyjnych odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną.

²² Kwestionariusz składa się z 4 podskal (Skuteczność, Zdarzenia niepożądane, Udogodnienie, Ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100 pkt.

W badaniach RWE wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia ślinotoku mierzoną skalą DIS u chorych leczonych bromkiem glikopironium. W badaniu *Ozbudak 2025* po 4 tygodniach terapii wynik DIS zmniejszył się o 20 pkt, a po 12 tygodniach o około 48 pkt. W badaniu *Reid 2019* po 11,3 tygodniach leczenia odnotowano średnią redukcję wyniku DIS o 26,9 pkt. Analogiczna zależność została zaobserwowana po 12 miesiącach terapii w badaniu *Papandreou 2024*, gdzie średnia zmiana wyniku dla skali DIS osiągnęła wartość 21,5 pkt., natomiast w badaniu *Zanon 2021* 22,3 pkt.

Wśród chorych leczonych GLI w badaniu *Zanon 2021* zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w obu domenach skali DSFS. Średnia redukcja nasilenia ślinienia wyniosła 1,2 pkt., a częstości ślinienia 0,8 pkt. W badaniu *Ozbudak 2025* również wykazano poprawę, z redukcją wyniku DSFS o około 2 pkt. po 4 tygodniach i o około 6 pkt. po 12 tygodniach leczenia, co potwierdza skuteczność glikopironium w zmniejszaniu nasilenia i częstości ślinotoku.

Wyniki uzyskane w ramach innych skal ocen, takich jak vNRS oraz skale jakości życia, były zgodne z wynikami dla głównych punktów końcowych, potwierdzając skuteczność bromku glikopironium w redukcji nasilenia ślinotoku oraz poprawie funkcjonowania i jakości życia chorych.

Ocena bezpieczeństwa

Do 84. dnia badania *SALIVA* działania niepożądane wystąpiły u 50,0% dzieci leczonych GLI oraz u 34,9% dzieci z grupy placebo. Najczęściej zgłaszano zaparcia (20,5%), suchość jamy ustnej (6,8%) i wymioty (6,8%) w grupie glikopironium oraz zaparcia (16,3%), biegunkę (7,0%) i zmęczenie (7,0%) w grupie kontrolnej. Działania niepożądane były główną przyczyną przerwania terapii – u 15,9% chorych leczonych GLI. W przedłużonym badaniu profil bezpieczeństwa pozostawał podobny, przy czym na początku leczenia zgłaszano więcej działań niepożądanych. Najczęstsze to zaparcia (29,7%) i suchość w jamie ustnej (10,8%). W badaniu *SALIVA* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77,3% chorych w grupie interwencji i 69,8% w grupie kontrolnej, różnica nie była istotna statystycznie. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie kontrolnej.

W badaniu *Parr 2017* odnotowywano zaburzenia spodziewane zależne od dawki, wśród których najczęściej występowały złe samopoczucie (39,5%), zaparcia (31,6%), nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej (18,4%) oraz zaczerwienienie/suchość skóry (7,9%). Ze względu na typowy antycholinergiczny charakter glikopironium zaburzenia te nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane, gdyż

spodziewano się możliwości ich wystąpienia w trakcie podawania leku, a stopień ich nasilenia był zależny od dawki leku. U 15,8% chorych leczonych GLI odnotowano wystąpienie zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego, które prowadziło następnie do przerwania leczenia, głównie w związku z zaparciami, zaczerwienieniem/suchością skóry oraz nadmiernym wysuszeniem wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej.

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

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

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

Stosowana w obecnej praktyce klinicznej konieczność miareczkowania dawki jest bezpośrednio związana z występowaniem działań niepożądanych związanych z dawką leku. Miareczkowanie dawki opiera się na odpowiedzi chorego na leczenie oraz występowaniu działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane o charakterze antycholinergicznym mogą być

z powodzeniem ocenione przez opiekuna po rozmowie z lekarzem prowadzącym, a szczegółowe instrukcje dotyczące postępowania w przypadku poszczególnych zdarzeń znajdują się ChPL.

Przeciwwskazaniem do stosowania glikopironium jest nadwrażliwość na GLI lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wiek poniżej 3 roku życia, jaskra, ciężkie zaburzenia czynności nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), w tym osoby ze schyłkową niewydolnością nerek²³ wymagającą dializ, niedrożnością jelit w wywiadzie, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zwężeniem odźwiernika, miastenią, a także kobiety w ciąży lub karmiące.

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

Wnioski

Analiza skuteczności bromku glikopironium względem braku leczenia wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zgodnie z badaniami klinicznymi zastosowanie glikopironium w populacji docelowej zmniejsza ryzyko patologicznego wydzielania śliny u dzieci z przewlekłą postacią chorób neurologicznych. Różnica między interwencją badaną a kontrolną jest istotna statystycznie i klinicznie. Wyniki te zostały potwierdzone w wysokiej jakości randomizowanym badaniu klinicznym oraz szerokim zakresie dowodów z pozostałych analizowanych badań, również długookresowych.

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

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Sialanar® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną obecnie metodę objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

²³ Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) obligują lekarza, do zastosowania dawki pomniejszonej o 30%.

W populacji tej istnieje silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

21. Dyskusja

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

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryterium interwencji i populacji. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Podstawę analizy stanowi randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *SALIVA* obejmujące dzieci z ciężkim ślinotokiem wtórnym do przewlekłych zaburzeń neurologicznych, w tym porażenia mózgowego. Badanie to, wraz z otwartą fazą przedłużoną, cechuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną i wykorzystaniem zwalidowanej skali DIS do oceny skuteczności glikopirolanu (produkt leczniczy Sialanar®). Uwzględniono także wyniki badania *Parr 2017*, w którym jako komparator zastosowano plastry z hioscyną, niestosowane w praktyce klinicznej w Polsce. W związku z powyższym przedstawiono jedynie wyniki ramienia interwencji. Dodatkowo w analizie uwzględniono badania *Zeller 2012a* i *Mier 2000* porównujące GLI z placebo, jednak ich wiarygodność ograniczają braki metodologiczne, m.in. użycie niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywna ocena CADTH. Analizę uzupełniono o dane z długoterminowego badania

Zeller 2012b oraz liczne badania obserwacyjne dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie glikopirolanu w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że wnioski wszystkich przedstawionych badań są spójne i wskazują na wysoką skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa GLI. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

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

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy opracowanie wtórne spełniające kryteria interwencji i populacji opublikowane w ostatnich latach. Celem przeglądu *You 2021* był opis i analiza porównawcza schematów leczenia antycholinergicznego wśród dzieci z rozpoznaniem ślinotoku. Jego wyniki wskazują, że glikopironium jest najlepiej przebadanym lekiem antycholinergicznym w ww. wskazaniu i cechuje się wysoką skutecznością. We wszystkich siedmiu badaniach uwzględnionych w przeglądzie *You 2021* wykazano redukcję ślinotoku podczas leczenia GLI w odniesieniu do różnych punktów końcowych. W przeglądzie systematycznym *Sridharan 2018* porównano opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ślinotoku w populacji dzieci i dorosłych chorych z zaburzeniami neurologicznymi. Zgodnie z wynikami przeglądu w podgrupie dzieci z porażeniem mózgowym zastosowanie glikopironium wiązało się z istotną statystycznie redukcją ślinotoku względem PLC. Natomiast w przeglądzie *Bradford 2024* wykazano skuteczność GLI zbliżoną do innych leków antycholinergiczych jednak profil bezpieczeństwa był od nich korzystniejszy, przez co jest on rekomendowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu ciężkiego ślinotoku.

Najnowsze wytyczne kliniczne (*NHSGGC 2025, NHS 2024, Bocianiak 2023, AWMF 2019, Melo 2021*) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergiczych, ze względu na znacznie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą

częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [AWMF 2019].

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

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

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

Należy podkreślić, że zaburzenie to wpływa nie tylko na poszczególnych chorych, ale całe rodziny. Zapobieganie konieczności hospitalizacji jest w opinii opiekunów jednym z najważniejszych sposobów poprawy jakości życia zarówno chorych, jak i ich rodzin. Biorąc pod uwagę fakt, że najczęstszą przyczyną hospitalizacji u dzieci z przewlekłym wydzielaniem śliny jest zakażenie górnych dróg oddechowych, a kontrola wydzielania śliny zmniejsza czas trwania, ciężkość i częstość występowania takich chorób, zidentyfikowanie najbezpieczniejszych i najskuteczniejszych metod leczenia, które jednocześnie są minimalnie inwazyjne, ma pierwszorzędne znaczenie dla poprawy opieki zdrowotnej nad tą bardzo wymagającą populacją chorych [Dohar 2019]. Stąd wczesne rozpoznanie ślinienia się i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest niezbędne w ogólnym planie interwencji zespołu multidyscyplinarnego.

W opinii ekspertów, wszystkie opcje terapeutyczne, dostępne w leczeniu ciężkiego ślinotoku mają swoje ograniczenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej są w dużym stopniu uzależnione od umiejętności lekarza prowadzącego, a plastry z hioscyną nie zawsze umożliwiają odpowiednie miareczkowanie dawki. Rozdrobnione tabletki bromku glikopironium są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, jednakże ich biodostępność jest ograniczona. Dostosowany

do wieku chorego doustny preparat o stabilnej biodostępności umożliwiłby precyzyjne podanie dawki, co pomogłoby zindywidualizować leczenie, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężką dysfagią ustno-gardłową, którzy często są leczeni wieloma lekami [EMA EPAR 2016].

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

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

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

22. Załączniki

22.1. Dodatkowe wyniki z badania *SALIVA*

W publikacji dotyczącej badania *SALIVA* wyniki wraz z przedziałami ufności przedstawiono dla zmiany wartości końcowej względem wartości początkowej, odrębnie dla grupy GLI oraz PLC. Wnioskowanie dotyczące porównawczej oceny efektywności klinicznej analizowanej technologii medycznej względem komparatora oparto na wartościach *p* oraz informacjach o istotności statystycznej różnic przedstawionych przez autorów publikacji.

Na prośbę Agencji uzupełniono analizę o przedziały ufności dla zmian względem wartości początkowej w poszczególnych grupach. Należy jednak podkreślić, że przedziały te odnoszą się wyłącznie do zmian względem wartości początkowej analizowanych oddzielnie w grupie interwencji i w grupie kontrolnej, a nie do wyniku analizy porównawczej pomiędzy GLI i PLC. W publikacji *Fayoux 2024* dotyczącej badania *SALIVA* nie przedstawiono przedziałów ufności dla porównań między grupami.

Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej była istotna statystycznie w grupie stosującej GLI zarówno w 28., jak i w 84. dniu badania, co wskazuje na utrzymujący się efekt interwencji w czasie.

Dodatkowo poniżej przedstawiono również wyniki analizy wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego, które są zbieżne z analizą główną.

Tabela 83.

Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej w poszczególnych grupach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		IS*	PLC		IS*
			Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	
Wynik w skali DIS [pkt]								
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-25 (-37; -6)	44	TAK p<0,001	-2 (-9; 0)	43	TAK p<0,01
	84. dzień		-29,5 (-37; -8)	44	TAK p<0,001	-1 (-13; 0)	43	TAK p=0,01

*istotność statystyczna; p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano test rang Wilcoxon dla par zależnych (porównanie sparowane)

Tabela 84.

Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 3) względem wartości początkowej w poszczególnych grupach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI		IS*	PLC		IS*
			Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	
Wynik w skali DIS – pytanie 3 (liczba używanych śliniaków/ubranek na dobę) [pkt]								
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Zmiana względem wartości początkowej	-1,5 (-3; 0)	44	TAK p<0,001	0 (-1; 0)	43	TAK p=0,032
	84. dzień		-2 (-3; 0)	44	TAK p<0,001	0 (-1; 0)	43	NIE p=0,34

*istotność statystyczna; p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano test rang Wilcoxon dla par zależnych (porównanie sparowane)

Tabela 85.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GLI			PLC		
			n (%)	95% CI	N	n (%)	95% CI	N
Odpowiedź na leczenie według skali DIS								
SALIVA (Fayoux 2024)	28. dzień	Chorzy z odpowiedzią na leczenie*	27 (61,4)	43; 79,8	44	12 (27,9)	2,5; 53,3	43
	84. dzień		28 (63,6)	46; 81,6	44	15 (34,9)	10,8; 59	43
	28. dzień	Chorzy z dobrą odpowiedzią na leczenie**	20 (45,5)	23,7; 67,3	44	8 (18,6)	0; 45,6	43
	84. dzień		23 (52,3)	31,9; 72,7	44	7 (16,3)	0; 43,7	43

*poprawa w skali DIS $\geq 13,6$ punktu

**poprawa w skali DIS ≥ 28 punktów

Tabela 86.
Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej (analiza wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego)

Badanie (publikacja)	OBS	Analiza wrażliwości	GLI		PLC		IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Wynik w skali DIS [pkt] – zmiana względem wartości początkowej							
SALIVA (Fayoux 2024)	84. dzień	Ocena końcowa przeprowadzona przez tę samą osobę co ocena początkowa	-29,5 (-44; 0)	42	0 (-14; 5,5)	40	TAK p<0,001
		Brakujące wartości DIS w dniu 84 imputowano ostatnią dostępną wartością DIS	-30,5 (-45; -7,5)	44	-6 (-20; 6)	43	TAK p<0,001
		Populacja zgodna z protokołem (ang. <i>per-protocol</i>)**	-31 (-45; 0)	41	-1 (-16; 5)	43	TAK p<0,001

*istotność statystyczna; p-wartość wskazana przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya

**wszyscy chorzy, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki badania, zgodnie z oceną lekarza badacza nieznającego przydziału leczenia

22.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 87.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(drool* OR hypersalivat* OR sialorrhea OR salivation OR sialism OR sialorrhoea OR sialosis OR "excessive saliva*" OR hypersialorrhea OR polysialia OR ptyalism OR ptyalorrhea OR ptyalorrhoea OR "saliva* hypersecretion")	10 426	10 508	2 055
#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 "mabinul" OR "nodapton" OR "qbrexza" OR "robinol" OR "robinol" OR "robinul" OR "seebri" OR "sroton" OR "strodin" OR "tarodyl" OR "tarodyn" OR "tovanor")	2 203	4 106 [^]	3 798
#3	#1 AND #2	139	166	73 [#]
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	22 223 824	24 249 941 ^{^^}	n/d
#5	#3 AND #4	111	125	n/d
#6	[embase]/lim	n/d	47	n/d

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (67), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 5 (Cochrane Reviews) oraz 1 (Cochrane Protocols)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 26.09.2025 r.

22.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 88.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	glycopyrronium	52
	Sialanar	18
	Cuvposa	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Glycopyrronium	1
	Sialanar	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	glycopyrronium OR Sialanar	1
FDA^ (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	glycopyrronium	17
	Sialanar	0
	Cuvposa	3
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa) AND (sialorrhoea OR drooling OR hypersalivation)	5
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(glycopyrronium OR Sialanar OR Cuvposa) AND (sialorrhoea OR drooling OR hypersalivation)	5
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	glikopironium	0
	Sialanar	0

^w ramach tej bazy przeszukiwano również zdarzenia niepożądane FAERS

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 29.09.2025 r.

22.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 89.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Bradford 2024	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Ovid Medline, PubMed, Google Scholar. Autorzy przeszukiwali również bibliografię włączonych artykułów. Data przeszukania baz: b/d	Celem przeglądu był opis skuteczności, bezpieczeństwa oraz praktycznych aspektów stosowania nieiniekcyjnych środków farmakologicznych w leczeniu ślinotoku u dzieci.	Do przeglądu włączono 15 badań dotyczących 719 chorych pediatrycznych, w tym 4 badania otwarte, 6 retrospektywnych, 2 RCT, 2 dot. serii przypadków oraz 1 obserwacyjne kohortowe. Opisano 6 badań dotyczących glikopironium podawanego dojelitowo, z czego wszystkie badania potwierdziły jego skuteczność w leczeniu ślinotoku. Skuteczność oceniana na podstawie różnych narzędzi wynosiła od 52% do 94%. Glikopironium podawano w dawkach od 0,01 do 0,14 mg/kg, co 6 do 12 godzin. W większości badań stosowano dawkowanie 3 razy dziennie. Dwa badania obejmowały chorych otrzymujących sporządzoną zawiesinę doustną (0,2 i 0,5 mg/ml), kolejne 2 tabletki glikopironium, a w ostatnich 2 nie podano formy dawkowania. Opisano również zdarzenia niepożądane które wystąpiły podczas stosowania glikopironium, z czego do najczęstszych należały problemy żołądkowe (93 chorych, 33,9%). W przeglądzie opisano 3 badania dotyczące atropiny, z czego wszystkie potwierdziły skuteczność atropiny stosowanej podjęzykowo. Poprawa oceniana na podstawie VAS lub TDS wynosiła 82% do 95%, Zmniejszenie ślinotoku zauważalne było już drugiego dnia leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należała suchość w ustach – u 4 chorych (7,1%). W 3 badaniach opisano działanie skopolaminy – wszystkie badania potwierdziły skuteczność skopolaminy w zmniejszaniu nasilenia ślinotoku poprzez zastosowanie plastrów lub roztworu doustnego. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należało występowanie suchości w ustach (30 chorych, 32,3%). W jednym badaniu opisano działanie triheksyfenidylu, wykazujące pewną poprawę w zakresie ograniczenia ślinotoku, jednak wiązało się to z występowaniem dużej

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				liczby zdarzeń niepożądanych – u 69,3% chorych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zaparcia (43 chorych, 42,6%). W przeglądzie opisano również dwa badania porównujące glikopirionium ze skopolaminą oraz glikopirionium z triheksydofenidylem. Na podstawie porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa, autorzy rekomendują rozważenie glikopirionium jako leku pierwszego wyboru ze względu na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa.
You 2021	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza EMBASE, Medline i Cochrane CENTRAL, Scopus, Web of Science. Data przeszukania baz: 29 kwietnia 2020 r.	Celem przeglądu był opis i analiza porównawcza schematów leczenia antycholinergicznego wśród chorych dzieci z rozpoznaniem ślinotoku.	Do przeglądu włączono 27 badań o wysokim stopniu zróżnicowania przyjętej metodologii i pomiaru wyników, w tym: 5 RCT, 9 prospektywnych badań klinicznych, 2 przeglądy retrospektywne, 2 badania retrospektywne, 3 serie przypadków i 4 opisy przypadków. Badania kliniczne (RCT i badanie prospektywne) obejmowały dane 684 chorych. Odnaleziono również dwa protokoły RCT w fazie przedrekrutacyjnej. Średni wiek chorych otrzymujących leczenie antycholinergiczne wahał się od 4 do 15 lat. W badaniach zastosowano zróżnicowane punkty końcowe. Najczęściej podawanymi jakościowymi miarami wyników stosowanymi w badaniach eksperymentalnych były: TDS, DIS, DSFS oraz VAS. Roztwór glikopirionium badano w siedmiu badaniach klinicznych (trzy RCT i cztery badania prospektywne). We wszystkich siedmiu badaniach wykazano redukcję ślinotoku podczas leczenia GLI w odniesieniu do różnych punktów końcowych (w dwóch badaniach zastosowano mTDS). W przypadku wskaźnika odpowiedzi na leczenie, 52% do 95% leczonych chorych zostało sklasyfikowanych jako osoby odpowiadające. Średnia poprawa według mTDS była większa w grupie przyjmującej GLI w 8 tygodniu leczenia. Poprawa wyników leczenia była statystycznie istotna również według DIS w 4 tygodniu po zakończeniu leczenia. W przeglądzie podsumowano dowody, przemawiające na korzyść leków antycholinergicznym w leczeniu ślinienia się u dzieci. Wciąż, jednakże istnieje potrzeba przeprowadzenia wysokiej jakości badań dotyczących skuteczności środków stosowanych w problemie ślinienia się - znaczna niejednorodność metodologii badań dotychczas przeprowadzonych, uniemożliwia bezpośrednie porównanie leków antycholinergicznym. Charakterystyka zdarzeń niepożądanych powinna być brana pod uwagę jako część procesu podejmowania decyzji

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

22.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 90.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		You 2021	Sridharan 2018	Bradford 2024
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	TAK	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	TAK	n/d

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

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

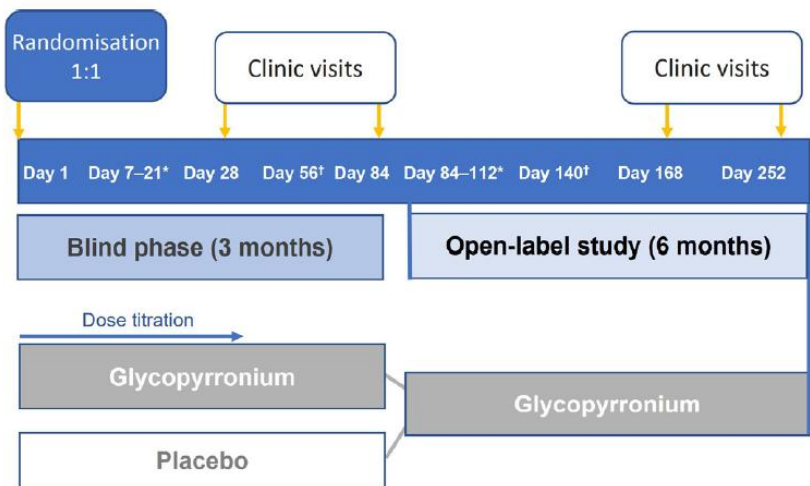
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne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

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

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

22.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

22.6.1. SALIVA, SALIVA OLSE

Badanie SALIVA, SALIVA OLSE [Fayoux 2024, Fayoux 2025]	
METODYKA	
Randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (SALIVA) z otwartą fazą przedłużoną badania (SALIVA OLSE) Numer EudraCT. 2020–005534-15; Na poniższym rysunku przedstawiono schemat przebiegu badania.	
 *wywiad telefoniczny raz w tygodniu †wywiad telefoniczny Źródło: Fayoux 2025	
Opis metody randomizacji: <u>Badanie główne:</u> tak, chorzy zostali losowo przydzieleni za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej doustny GLI lub placebo, podawanych trzy razy dziennie w sposób zaślepiiony przez 3 miesiące; <u>Przedłużenie badania:</u> n/d Zaślepienie: <u>Badanie główne:</u> tak; <u>Przedłużenie badania:</u> n/d (brak konieczności zaślepienia, gdyż wszyscy chorzy przyjmowali GLI). Opis metody zaślepienia: <u>Badanie główne:</u> podwójnie zaślepienie, zastosowano doustny roztwór placebo, wyglądający tak samo jak interwencja badana oraz podawany z taką samą częstotnością; <u>Przedłużenie badania:</u> n/d. Opis utraty chorych z badania: <u>Badanie główne:</u> spośród 88 dzieci poddanych badaniu przesiewowemu, 87 spełniło kryteria kwalifikacyjne i zostało losowo przypisanych do grup badawczych. Łącznie z badania utracono 11 (12,6%) z 87 zrandomizowanych chorych w tym:	

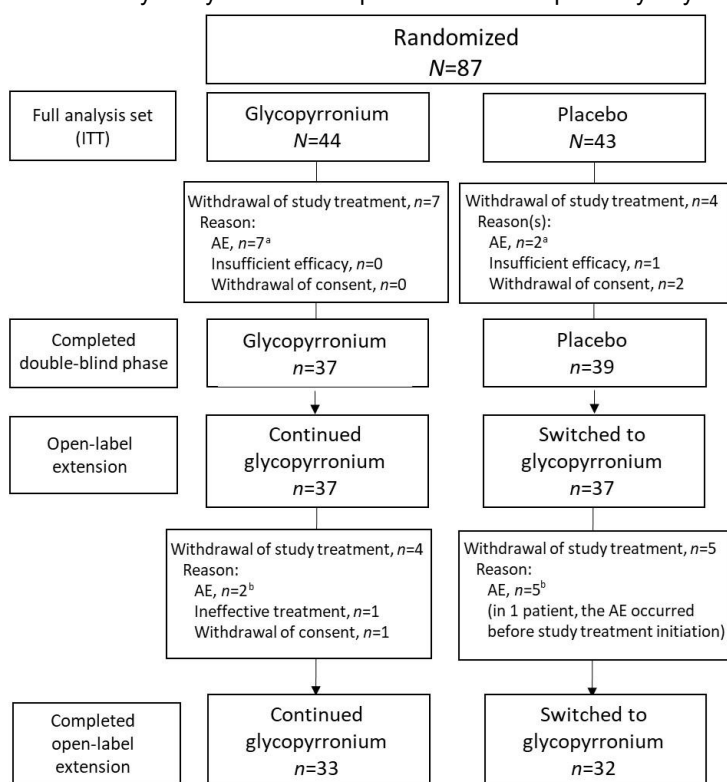
Badanie SALIVA, SALIVA OLSE [Fayoux 2024, Fayoux 2025]

- spośród 44 chorych z grupy GLI utracono łącznie 7 (15,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- spośród 43 chorych z grupy PLC utracono łącznie 4 (9,3%) chorych, w tym 2 (4,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (2,3%) chory z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia oraz 2 (4,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu (przy czym jeden z chorych podał 2 powody wycofania się z badania);

Przedłużenie badania:

- spośród 37 chorych kontynuujących leczenie GLI z badania utracono łącznie 4 (10,8%) chorych, w tym 2 (5,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po jednym (2,7%) chorym z powodu nieskuteczności leczenia oraz wycofania zgodny na udział w badaniu;
- spośród 37 chorych, którzy zmienili leczenie z PLC na GLI utracono łącznie 5 (13,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Schemat utraty chorych z badania przedstawiono na poniższym rysunku.



Skala Jadad (Badanie główne): 5/5;

Skala IHE (Przedłużenie badania): 19/20 (badanie otwarte);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT;

Klasyfikacja AOTMiT:

Badanie główne: IIA;

Przedłużenie badania: IID;

Sponsor: Proveca Ltd.;

Liczba ośrodków: 13, Francja;

Okres obserwacji: 3 miesiące fazy zaślepionej badania oraz 6 miesięcy fazy przedłużonej badania bez zaślepienia (badanie otwarte);

Analiza statystyczna punkty końcowe oceniono z użyciem metody *intention-to-treat* oraz *modified intention-to-treat*. Do analizy wyników dotyczących DIS zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya. Dodatkowo zastosowano nieparametryczny test rang Wilcoxona do oceny istotnych zmian wewnątrz grup w czasie. Przeprowadzono również analizy wrażliwości dla chorych, u których ocena DIS została przeprowadzona przez

Badanie SALIVA, SALIVA OLSE [Fayoux 2024, Fayoux 2025]

tę samą osobę w dniach 0 i 84, w przypadku braku wyniku DIS w dniu 84 – poprzez zastąpienie go ostatnim dostępnym wynikiem oraz w populacji *per protocol*. W celu analizy drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono hierarchiczną sekwencję testowania. Utrata istotności na którymkolwiek etapie skutkowałą przerwaniem dalszych analiz statystycznych. Do analizy drugorzędowych punktów końcowych zastosowano te same metody statystyczne co dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Porównania odsetka chorych odpowiadających na leczenie oraz chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie przeprowadzono za pomocą testu χ^2 , a dodatkowo analizy te zostały skorygowane względem wartości DIS na początku badania przy użyciu regresji logistycznej.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek: ≥ 3 i < 18 lat;
- przewlekłe zaburzenia neurologiczne, takie jak: porażenie mózgowe, zespół Angelmana, zespół Retta, padaczka, stwardnienie zanikowe boczne, upośledzenie umysłowe;
- diagnoza ciężkiego ślinotoku związanego z przewlekłym zaburzeniem neurologicznym – wynik ≥ 6 pkt. w skali TDS; i ≥ 50 pkt w skali DIS;
- zakończone co najmniej 3 miesiące leczenia nefarmakologicznego (np. rehabilitacja, stymulacja wewnątrzustna, ćwiczenia mięśni twarzy);

Kryteria wykluczenia:

- zastrzyk z toksyny botulinowej w leczeniu ślinotoku w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- terapia antycholinergiczna (np. plastry skopolaminy) w okresie ostatnich 4 tygodni;
- operacja ślinotoku w okresie ostatnich 12 miesięcy.

Dane demograficzne

Parametr		Faza zaślepienia		Faza otwarta	
		GLI	PLC	Kontynuacja GLI	PLC -> GLI
Liczba chorych [N]		44	43	37	37
Wiek, mediana (Q1; Q3) [lata; miesiące]		9:11 (7:7; 14:8)	10:2 (7:4; 14:7)	10:4 (7:7; 14:8)	9:8 (7:4; 13:0)
Waga, mediana (Q1; Q3) [kg]		27,6 (18,4; 36,0)	25,0 (20,0; 40,5)	b/d	b/d
Mężczyźni, n (%)		27 (61,4)	18 (41,9)	23 (62,2)	16 (43,2)
Zaburzenie neurologiczne, n (%)	Porażenie mózgowe	19 (43,2)	24 (55,8)	15 (40,5)	20 (54,1)
	Padaczka	14 (31,8)	14 (32,6)	10 (27,0)	12 (32,4)
	Upośledzenie umysłowe	12 (27,3)	14 (32,6)	11 (29,7)	12 (32,4)
	Inne zaburzenia neurologiczne	21 (47,7)	10 (23,3)	19 (51,4)	9 (24,3)
	Zespół Retta	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,7)	0 (0,0)
	Zespół Angelmana	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,7)
GMFCS ²⁴ , n (%)		I	3 (6,8)	2 (4,7)	b/d

²⁴ System klasyfikacji funkcji motoryki dużej

Badanie SALIVA, SALIVA OLSE [Fayoux 2024, Fayoux 2025]					
	II	12 (27,3)	7 (16,3)	b/d	b/d
	III	2 (4,5)	6 (14,0)	b/d	b/d
	IV	12 (27,3)	13 (30,2)	b/d	b/d
	V	15 (34,1)	15 (34,9)	b/d	b/d
mTDS, n (%)	Ciężkie: okazjonalnie wilgotne ubranie	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,7)	1 (2,7)
	Ciężkie: często wilgotne ubranie	4 (9,1)	3 (7,0)	4 (10,8)	2 (5,4)
	Obfite: okazjonalnie mokre ubranie, ręce oraz taca	6 (13,6)	4 (9,3)	6 (16,2)	2 (5,4)
	Obfite: często mokre ubranie, ręce oraz taca	32 (72,7)	35 (81,4)	26 (70,3)	32 (86,5)
Fizjoterapia, n (%)	Fizjoterapia oromotoryczna	11 (33,3)	13 (40,6)	b/d	b/d
	Terapia mowy	27 (81,8)	23 (71,9)	b/d	b/d
	Stymulacja sensoryczna	13 (39,4)	10 (31,3)	b/d	b/d
	Inna fizjoterapia	0 (0,0)	1 (3,1)	b/d	b/d
Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)	Brak wcześniejszego leczenia	14 (31,8)	18 (41,9)	13 (35,1)	16 (43,2)
	Tylko skopolamina	17 (38,6)	10 (23,3)	12 (32,4)	7 (18,9)
	Tylko iniekcja toksyny botulinowej	2 (4,5)	3 (7,0)	2 (5,4)	3 (8,1)
	Plaster skopolaminy + iniekcja toksyny botulinowej	8 (18,2)	10 (23,3)	7 (18,9)	9 (24,3)
	Plaster skopolaminy + iniekcja toksyny botulinowej + operacja	1 (2,3)	2 (4,7)	1 (2,7)	2 (5,4)
	Doustna iniekcja skopolaminy	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
	Plaster skopolaminy + triheksyfenidyl	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: doustny roztwór GLI o stężeniu 320 µg/kg (Sialanar®)dawkowany zgodnie z ChPL, 3 razy dziennie, w dawkach:					

Badanie SALIVA, SALIVA OLSE [Fayoux 2024, Fayoux 2025]

- stężenie 1 dawki: ~12,8 µg/kg;
- stężenie 2 dawki: ~25,6 µg/kg;
- stężenie 3 dawki: ~38,4 µg/kg;
- stężenie 4 dawki: ~51,2 µg/kg;
- stężenie 5 dawki: ~64,0 µg/kg.

Interwencja kontrolna:

- doustny roztwór placebo, wyglądający tak samo jak interwencja badana oraz podawany z taką samą częstością.

Leczenie wspomagające:

Fizjoterapię stosowało 74,7% chorych, a wśród nich: 36,9% fizjoterapię oromotoryczną, 76,9% terapię logopedyczną, a 35,4% – stymulację sensoryczną. Spośród dzieci, które przerwały rehabilitację oromotoryczną, 40,9% jako powód podało niewystarczającą skuteczność terapii.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe oceniane w badaniu:

- ocena skuteczności na podstawie skali DIS;
- ocena jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.

22.6.2. Parr 2017

Parr 2017 (Parr 2017, Parr 2014)

METODYKA

Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe

W badaniu chore dzieci z problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopirionium (GLI) oraz grupy stosującej plastry hioscyny (HIO)

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1, za pomocą usługi internetowej Newcastle Clinical Trials Unit po rekrutacji co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia. Stratyfikację przeprowadzono przy użyciu losowo permutowanych bloków o zmiennej długości w oparciu o przynależność do ośrodka badawczego oraz stopień nasilenia ślinienia się według zmodyfikowanej klasyfikacji Mier („ślina zwykle na wargach i brodzie” lub „ślina na wargach, brodzie i ubraniu”). Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych.

Zaślepienie: tak, pojedyncze;

Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie pojedynczo. Rodzaj leku nie był znany osobie oceniającej wynik. Żaden z rodziców nie ujawnił osobie oceniającej wynik grupy, w której dziecko było leczone;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 5 (5,6%) z 90 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 49 chorych z grupy HIO utracono łącznie 2 (4,1%) chorych, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu obawy przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz z powodu nieodpowiedniego czasu dla chorego na przystąpienie do badania;
- spośród 41 chorych z grupy GLI utracono łącznie 3 (7,3%) chorych, w tym po 1 (2,4%) chorym z powodu obawy przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, z powodu choroby w rodzinie oraz z powodu zaprzestania ślinienia się;

Skala Jadad: 4/5 (badanie zaślepienie pojedynczo);

Wynik dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, wśród których oceniano pierwszorzędkowy punkt końcowy. Uwzględniono wyniki w skali DIS zarejestrowane 26 – 35 dni łącznie od rozpoczęcia leczenia. W analizie uwzględniono również populację tolerującą leczenie (TT, ang. *treatment-tolerated*), która obejmowała wszystkich chorych, wciąż uczestniczących w badaniu, w 12 tygodniu jego trwania;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Parr 2017 (Parr 2017, Parr 2014)

Sponsor: The Castang Foundation; WellChild; The British Academy of Childhood Disability (Polani Fund) oraz The Children's Foundation;

Liczba ośrodków: 15 ośrodków z National Health Service (NHS) w Wielkiej Brytanii;

Okres obserwacji: okres obserwacji wynosił 12 tygodni;

Analiza statystyczna: obliczono, że 36 zdarzeń²⁵ w każdej z grup populacji, objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego będzie wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% ($\alpha=0,05$), w celu wykrycia klinicznie istotnej różnicy 10 punktów dla średniego wyniku w skali DIS między grupami po 4 tygodniach obserwacji. Analizy statystyczne przeprowadzono w programie Stata 20 zgodnie z planem uzgodnionym przed odśledzaniem danych. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (DSFS i TSQM) zostały przedstawione w sposób opisowy;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek >35 mies. do <16 r.ż.;
- waga ≥ 10 kg;
- brak objawów postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych;
- brak wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych, mających na celu zmniejszenie ślinienia się w wywiadzie;
- brak przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z leków;

Kryteria wykluczenia:

- uprzednie wycofanie zgodny na udział w badaniu
- brak możliwości przestrzegania protokołu badania przez opiekunów np. ze względu na bariery językowe (rozmowa telefoniczna);
- interwencje medyczne lub chirurgiczne, związane z nadmiernym ślinieniem się w wywiadzie;
- choroby, dla których przeciwwskazane jest stosowanie leków uwzględnionych w badaniu;
- uczestnictwo w badaniach klinicznych dla innych leków, które mogą bezpośrednio wpływać na proces ślinienia lub wchodzić w interakcje z lekami, stosowanymi w terapii ślinienia;
- ciąża.

Parametr		Grupa badana (HIO)	Grupa kontrolna (GLI)
Liczba chorych		49	41
Mężczyźni, n (%)		33 (67,3)	22 (53,7)
Kobiety, n (%)		16 (32,7)	19 (46,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		4,9 (3,0; 14,5)	4,6 (3,0; 11,9)
Waga, mediana (zakres) [kg]		18,1 (11,1; 79,4)	16,6 (10,4; 41,8)
Porażenie mózgowe, n (%)		10 (20,4)	12 (29,3)
Nasilenie ślinienia się, n (%)	ubrania	43 (87,8)	35 (85,4)
	twarz	6 (12,2)	6 (14,6)
DIS na początku badania	n	47	39
	średnia (SD)	57,9 (15,5)	52,1 (12,7)
	mediana [zakres]	58 (26; 85)	53 (25; 75)

²⁵ Po uwzględnieniu 20% utraty z obserwacji, docelowa populacja chorych wyniosła 90 dzieci.

Parr 2017 (Parr 2017, Parr 2014)			
DSFS na początku badania²⁶	n	35	33
	średnia (SD)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)
	mediana (zakres)	8 (5; 9)	b/d (5; 9)
INTERWENCJA			
Interwencja 1: Schemat dawkowania leku w grupie HIO wyglądał następująco: tydzień 1: ¼ plastra; tydzień 2: ½ plastra; tydzień 3: ¾ plastra; tydzień 4: cały plaster. Plaster był zwykle umieszczany pod uchem z nałożonym na niego opatrunkiem okluzyjnym i wymieniany co 3 dni, na przemian, aby zminimalizować ryzyko miejscowej reakcji skórnej. Plastikowe podłoże plastra było przecinane, aby odsłonić przepisaną część plastra; sam plaster nie był przecinany, aby uniknąć wycieku substancji leczniczej. Interwencja 2: Schemat dawkowania w grupie GLI wyglądał następująco: tydzień 1: 40 µg/kg/dawkę; tydzień 2: 60 µg/kg/dawkę; tydzień 3: 80 µg/kg/dawkę; tydzień 4: 100 µg/kg/dawkę. Stosowano maksymalnie 2 mg leku na dawkę, dawkując lek 3 razy/dobę. Lek był podawany doustnie lub przez rurkę do karmienia.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik w skali DIS; - wynik w skali DSFS; - wynik kwestionariusza TSQM; - profil bezpieczeństwa (m.in. zaburzenia zależne od dawki/zaburzenia spodziewane, zdarzenia niepożądane). Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.			

22.6.3. Zeller 2012a

Zeller 2012a (Zeller 2012a, EMA EPAR 2016)
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie²⁷, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, fazy III W badaniu chorych dzieci z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopirionium oraz grupy stosującej placebo Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1; Zaślepienie: tak; Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie podwójnie, z maskowaniem co do drogi podania interwencji oraz jej koloru i smaku. Ze względu na fakt, że u chorych otrzymujących placebo spodziewano się wystąpienia przewlekłego ślinotoku, opiekunowie byli szczególnie zachęceni do utrzymania chorych w badaniu przynajmniej do końca 4-tygodniowego okresu ustalenia dawki; Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 4 (10,5%) z 38 zrandomizowanych chorych w tym: - spośród 20 chorych z grupy GLI utracono łącznie 2 (10,0%) chorych, w tym po 1 (5,0%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i w związku z decyzją chorego/opiekuna; - spośród 18 chorych z grupy PLC utracono łącznie 2 (11,1%) chorych, w tym po 1 (5,6%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia i w związku z decyzją chorego/opiekuna;

²⁶ Wyniki dla chorych, którzy tolerowali leczenie do 4. tygodnia badania.

²⁷ W publikacji nie przedstawiono w wystarczająco jasny sposób metody zaślepienia badania. Wobec braku wytycznych regulacyjnych, deklarowana konstrukcja tego badania jest odpowiednia dla celów wykazania krótkoterminowej skuteczności. Zgodnie z danymi, zawartymi w dokumencie *EMA EPAR 2016* badanie najprawdopodobniej stanowiło podwójnie ślepa próbę.

Zeller 2012a (Zeller 2012a, EMA EPAR 2016)

Skala Jadad: 5/5;

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;

Liczba ośrodków: 10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych;

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

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

Parametr		Grupa badana (GLI)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		19	17
Mężczyźni, n (%)		13 (68,4)	9 (52,9)
Kobiety, n (%)		6 (31,6)	8 (47,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		10,2 (3,8)	8,7 (4,0)
Wiek, zakres [lata]		4;16	3;16
Wiek, n (%)	≥ 3 do ≤ 11 r.ż.	12 (63,2)	12 (70,6)
	≥ 12 do ≤ 18 r.ż.	7 (36,8)	5 (29,4)
Rasa, n (%)	Biała	16 (84,2)	10 (58,8)
	Czarna	2 (10,5)	7 (41,2)

Zeller 2012a (Zeller 2012a, EMA EPAR 2016)			
	Inna	1 (5,3)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne	Latynoskie	3 (15,8)	6 (35,3)
	Inne niż latynoskie	16 (84,2)	11 (64,7)
Upośledzenie umysłowe, n (%)		19 (100,0)	17 (100,0)
Niedorozwój mowy, n (%)		19 (100,0)	17 (100,0)
Mózgowe porażenie dziecięce, n (%)		16 (84,2)	14 (82,4)
Spastyczna postać CP, n (%)		14 (87,5)	13 (92,9)
Problemy z karmieniem doustnym, n (%)	Obecne	10 (52,6)	8 (47,1)
	Brak problemów	9 (47,4)	9 (52,9)
Korzystanie z rurki do podawania pokarmu, n (%)	Tak	7 (36,8)	8 (47,1)
	Nie	12 (63,2)	9 (52,9)
Miejsce zamieszkania chorego, n (%)	Z rodzicem	17 (89,5)	16 (94,1)
	Z rodzicem zastępczym/opiekunem	2 (10,5)	1 (5,9)
Wcześniejsza terapia GLI, n (%)	Tak	3 (15,8)	3 (17,6)
	Nie	16 (84,2)	14 (82,4)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Podczas pierwszych 4 tygodni dawki były miareczkowane co tydzień do uzyskania optymalnej odpowiedzi, ale nie przekraczały 1,5-3,0 mg na dawkę w zależności od masy ciała. Optymalna tolerowana dawka została osiągnięta w 4. tygodniu. Oceniano pięć poziomów dawek (0,02 mg/kg trzy razy dziennie, 0,04 mg/kg trzy razy dziennie, 0,06 mg/kg trzy razy dziennie, 0,08 mg/kg trzy razy dziennie i 0,1 mg/kg trzy razy dziennie). Po osiągnięciu optymalnego poziomu dawki, chorzy kontynuowali przyjmowanie tego samego leku i dawki, łącznie przez 8 tygodni. Interwencja kontrolna: Doustny roztwór PLC (o podobnym kolorze i smaku GLI) trzy razy dziennie.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS; • średnia zmiana wyniku w skali mTDS; • ocena leczenia w opinii badacza oraz rodziców/opiekunów; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane) • średnia zmiana wyniku w skali mBMRS. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.			

22.6.4. Mier 2000

Mier 2000
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, naprzemienne, mające na celu ustalenie dawki optymalnej

Mier 2000

W badaniu chore dzieci w problemem ślinienia się w przebiegu schorzeń neurologicznych randomizowano do grupy stosującej doustny roztwór glikopironium (GLI) oraz grupy stosującej placebo (PLC)

Opis metody randomizacji: tak; po wstępnej ocenie chorego i tygodniowym okresie obserwacji, w którym nie stosowano żadnych leków chorzy zostali losowo przydzieleni do ramienia GLI lub PLC;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: badanie zaślepienie podwójnie. Rodzaj leku nie był znany badaczowi oraz rodzicowi. Zastosowano maskowanie za pomocą podobnej postaci PLC oraz drogi i czasu jego podania;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 12 (32,4%) z 37 zrandomizowanych chorych w tym:

- 7 (18,9%) chorych przyjmujących GLI oraz 1 (2,7%) chory przyjmujący PLC z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 4 (10,8%) chorych, w związku z problemami w zakresie przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lub dotrzymywania terminów wizyt kontrolnych;

Skala Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji, brak opisu sposobu zaślepienia.);

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

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

Liczba ośrodków: 2 ośrodki pediatryczne w USA;

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia: b/d;

Kryteria wykluczenia: b/d;

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

Mier 2000	
Tracheostomia, n (%)	2 (5,4)*
INTERWENCJA	
Interwencja badana: GLI; Dzieci o wadze <30kg: tydzień 1: 0,6mg/dawkę; tydzień 2: 1,2 mg/dawkę; tydzień 3: 1,8 mg/dawkę; tydzień 4: 2,4 mg/dawkę; Dzieci o wadze >30kg: tydzień 1: 1,2 mg/dawkę; tydzień 2: 1,8 mg/dawkę; tydzień 3: 2,4 mg/dawkę, tydzień 4: 3,0 mg/dawkę; Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI wśród 27 dzieci, które ukończyły badanie, wynosiła 2,49 mg na dawkę (zakres 1,2 - 3,0 mg). Średnia najwyższa tolerowana dawka GLI na kilogram masy ciała wynosiła 0,11 mg/kg na dawkę (zakres: 0,04 - 0,2 mg/kg). Interwencja kontrolna: PLC (tabletki ze sproszkowanej laktozy lub celulozy); Interwencję lub PLC podawano drogą doustną 3 razy dziennie: rano, wczesnym popołudniem i wieczorem. U 4 dzieci dawkowanie zredukowano do 2 podań dziennie na prośbę rodziców. Leczenie wspomagające: b/d.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik w skali mTDS; - częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali mTDS; - konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów; - profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia). Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak	

*jeden chory musiał przerwać badanie z powodu nadmiernie gęstej śliny

22.6.5. Zeller 2012b

Zeller 2012b
METODYKA
Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, długookresowe W badaniu chorych dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią ślinotoku w przebiegu porażenia mózgowego lub innych schorzeń neurologicznych oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania doustnego roztworu GLI. Wyniki przedstawiono dla populacji ogółem oraz w podziale na podgrupę chorych stosujących GLI w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania oraz chorych niestosujących wcześniej badanego leku. Skala IHE : 16/18 (brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania; brak opisu leczenia wspomagającego); Opis utraty chorych z badania: Jeden chory wykluczony na etapie badania przesiewowego, pomimo wykluczenia otrzymał lek i został włączony do analizowanej populacji; Spośród 137 chorych włączonych do badania łącznie utracono 34 (24,8%) chorych, w tym: 14 (10,2%) chorych ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 5 (3,6%) chorych w związku z decyzją chorego/opiekuna, po 3 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub zgonu, po 2 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, niespełnienia kryteriów wyjściowych, nieprzestrzegania zaleceń przez chorego oraz w związku z decyzją badacza oraz 1 (0,7%) chorego z innego powodu; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company; Liczba ośrodków: 28 ośrodków w Stanach Zjednoczonych; Okres obserwacji: badanie przeprowadzono między kwietniem 2007 roku a majem 2008 roku. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie;

Zeller 2012b

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

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

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

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (GLI)
Liczba chorych		137
Mężczyźni, n (%)		77 (56,2)
Kobiety, n (%)		60 (43,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		11,0 (4,4)
Rasa, n (%)	Biała	98 (71,5)
	Czarna	29 (21,2)
	Inna	10 (7,3)
Pochodzenie etniczne, n (%) [*]	Latynoskie	15 (11,0)
	Inne niż latynoskie	121 (88,3)
	b/d	1 (0,7)
Tak		53 (38,7)

Zeller 2012b		
Wcześniejsza terapia GLI, n (%)	Nie	84 (61,3)
Tracheostomia, n (%)	Tak	16 (11,7)
	Nie	121 (88,3)
Korzystanie z rurki do podawania pokarmu, n (%)	Tak	70 (51,1)
	Nie	67 (48,9)
Mózgowe porażenie dziecięce, n (%)	Tak	96 (70,1)
	Nie	41 (29,9)
Kategoria 1 mózgowego porażenia dziecięcego, n (%)*	Spastyczne	78 (56,9)
	Hipotoniczne	8 (5,8)
	Ataktyczne	2 (1,5)
	Atetotyczne	3 (2,2)
	Mieszane	5 (3,6)
	b/d	41 (29,9)
Kategoria 2 mózgowego porażenia dziecięcego, n (%)*	Czterokończynowe	79 (57,7)
	Hemiplegiczne	6 (4,4)
	Diplegiczne	7 (5,1)
	Triplegiczne	3 (2,2)
	b/d	42 (30,7)
Miejsce zamieszkania chorego, n (%)	Z rodzicem	91 (66,4)
	Z rodzicem zastępczym/opiekunem	12 (8,8)
	W ośrodku	34 (24,8)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: u każdego chorego miareczkowano przez 4 tygodnie doustny roztwór GLI o stężeniu 1 mg/5 ml. Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg m.c. trzy razy na dobę, a następnie miareczkowano ją po 0,02 mg/kg m.c. co 5-7 dni przez 4 tygodnie do optymalnej dawki podtrzymującej²⁸ lub maksymalnej dawki 0,1 mg/kg m.c., ale nie większej niż 3 mg trzy razy na dobę. Średnia dawka dobową doustnego roztworu glikopirionium wynosiła 0,15 mg/kg, przy czym 70 (51,1%) spośród 137 chorych otrzymywało średnią dawkę dobową w zakresie $\geq 0,1$ mg/kg do $\leq 0,2$ mg/kg, a 10 (7,3%) chorych otrzymywało maksymalną dawkę 0,1 mg trzy razy dziennie. Dawki zostały zmniejszone u około 45% chorych w ciągu 24-tygodniowy okresu badania. Chorzy byli leczeni przez średnio 139,8 dni, przy czym 104 chorych (75,9%) było leczonych przez >150 dni do ≤ 200 dni. Interwencja kontrolna: n/d		

²⁸ Optymalna dawka została zdefiniowana jako taka, przy której chory odniósł maksymalną korzyść z zastosowania leku (największa poprawa w zakresie ślinienia się) przy minimalnych działaniach niepożądanych, przy czym zwiększenie i zmniejszenie dawki zostało ustalone przez badacza w porozumieniu z rodzicem/opiekunem.

Zeller 2012b

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS;
- średnia zmiana wyniku w skali VAS;
- ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane dotyczące parametrów hematologicznych, chemicznych lub parametrów życiowych i wyników EKG.

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

22.6.6. Orriens 2025

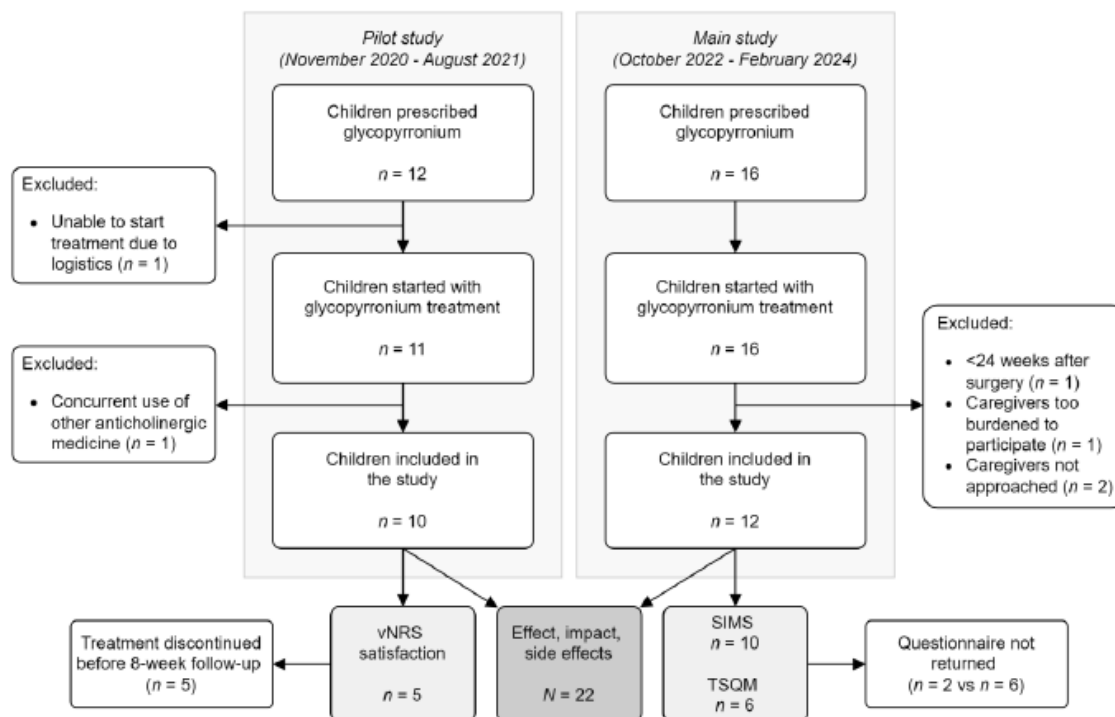
Orriens 2025

METODYKA

Badanie długookresowe, obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne;

Opis przydziału chorych do grupy: 28 dzieciom przepisano GLI w dwóch okresach: pierwszy – od listopada 2020 do sierpnia 2021 r. (badanie pilotażowe) oraz drugi – od października 2022 do lutego 2024 r. (badanie główne). Do badania włączono 22 chorych;

Opis przydziału chorych do grupy został schematycznie przedstawiony na poniższym rysunku:



Orriens 2025

Opis utraty chorych z badania: na podstawie wspólnej decyzji opiekunów i klinicysty leczenie zostało przerwane po medianie czasu trwania terapii wynoszącej 3,6 tygodnia (IQR: 5,7 tygodnia) z powodu nietolerowanych lub nieakceptowalnych działań niepożądanych (ADR) u ośmiorga dzieci (36,4%);

Skala IHE: 16/18 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak opisu leczenia wspomagającego);

Klasyfikacja AOTMiT: IVA;

Sponsor: badanie pilotażowe: KF Kinderfonds oraz Kinderrevalidatiefonds Adriaanstichting, badanie główne: Proveca Ltd;

Liczba ośrodków: 1; Radboud UMC, Niderlandy;

Okres obserwacji: 24 tygodnie – ocena skuteczności, 12 miesięcy – ocena bezpieczeństwa;

Analiza statystyczna: zmiana od wartości początkowej, testy Wilcoxa znakowanych rang zostały użyte do oceny różnic w wartościach DSFS, vNRS i MPS dla przedniego ślinotoku oraz wartości vNRS dla tylnego ślinotoku podczas obserwacji w porównaniu z wartościami początkowymi, przy czym dwustronne wartości $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotne;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- 0-18 lat;
- rozpoczęcie leczenia GLI;
- przedni lub tylny ślinotok.

Kryteria wykluczenia:

- szybko postępujące schorzenie;
- otrzymanie iniekcji toksyny botulinowej w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem terapii;
- leczenie chirurgiczne ślinotoku w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem terapii;
- jednoczesne stosowanie innych leków antycholinergicznym.

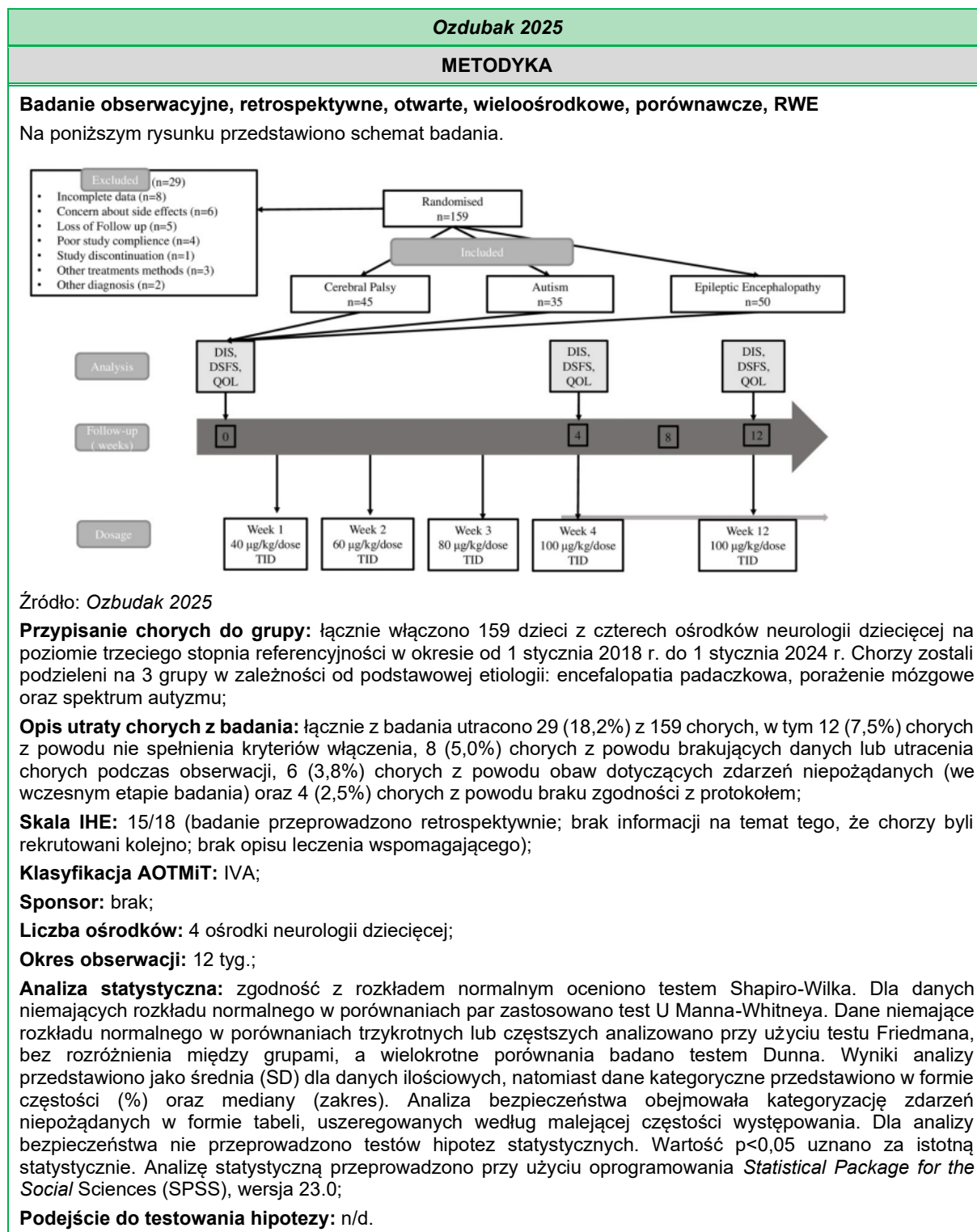
Dane demograficzne

Parametr		Grupa obserwowana GLI
Liczba chorych [N]		22
Mężczyźni, n (%)		14 (63,6)
Rozpoznanie, n (%)^	Mózgowe porażenie dziecięce	5 (22,7)
	Inne zaburzenia neurorozwojowe	15 (68,2)
	Brak rozpoznania zaburzeń neurorozwojowych	2 (9,1)
Wiek rozwojowy, n (%)	<4 lata	11 (50,0)
	4-6 lat	5 (22,7)
	≥6 lat	5 (22,7)
	Brak danych	1 (4,5)
Padaczka, n (%)	Brak	12 (54,5)
	Kontrolowana (lekami lub inaczej)	9 (40,9)
	Oporna na leczenie	1 (4,5)
Refluks żołądkowo-przełykowy, n (%)	Brak	18 (81,8)
	Kontrolowany (lekami lub inaczej)	4 (18,2)

Orriens 2025		
	Oporny na leczenie	0 (0,0)
Zaparcia, n (%)	Brak	15 (68,2)
	Kontrolowane (lekami lub inaczej)	6 (27,3)
	Oporne na leczenie	1 (4,5)
Zdolność do samodzielnego chodzenia, n (%)		15 (68,2)
Metoda karmienia, n (%)	Samodzielnie	18 (81,8)
	Karmienie przez sondę	4 (18,2)
Mowa, n (%)	Brak aktywnej mowy	12 (54,5)
	Mowa bez dyzartrii	5 (22,7)
	Minimalna/łagodna/umiarkowana dyzartria	1 (4,5)
	Ciężka/bardzo ciężka dyzartria	3 (13,6)
	Brak danych	1 (4,5)
Ślinotok, n (%)	Przedni	17 (77,3)
	Przedni i tylny	5 (22,7)
Wcześniejsze leczenie ślinotoku	Brak	5 (22,7)
	Terapia oralno-sensoryczna	5 (22,7)
	Leczenie antycholinergiczne*	7 (58,3)
	Iniekcje toksyny botulinowej (>24 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia)*	8 (66,7)
	Leczenie chirurgiczne (>24 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia)*	4 (33,3)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: GLI o stężeniu 320 µg/ml (Sialanar®), w większości przypadków (85,2%) był podawany trzy razy dziennie. Większość dzieci (82,0%) przyjmowała lek doustnie, natomiast u pozostałych GLI był podawany przez gastrostomię. Leczenie GLI rozpoczynano od ostrożnej dawki (mediana dawki dziennej: 37,6 µg/kg, IQR: 7,31 µg/kg), która była stopniowo dostosowywana w celu osiągnięcia równowagi między pożądanym efektem a ryzykiem działań niepożądanych. Ostatecznie mediana dawki dziennej ustabilizowała się na poziomie 105,1 µg/kg (IQR: 61,2 µg/kg). Interwencja kontrolna: n/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe oceniane w badaniu – skale: - wynik w skali DSFS; - wynik w skali vNRS; - wynik w skali MPS; - ocena satysfakcji z leczenia w opinii opiekuna; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak		

*łącznie leczenie zastosowano u 12 osób

22.6.7. Ozdubak 2025



Ozdubak 2025		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - wiek ≥ 4 lata; - masa ciała ≥ 10 kg; - zaburzenia neurologiczne, tj. rozpoznanie porażenia mózgowego, encefalopatii padaczkowej lub spektrum autyzmu; - brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego ślinotoku; - wynik w skali DIS ≥ 4 pkt.; - wynik w skali DSFS ≥ 3 pkt.; - produkcja śliny ≥ 2 g w czasie 5 minut. Kryteria wykluczenia: - brak możliwości monitorowania dziecka przez neurologa pediatrę; - stosowanie leków wywołujących ślinienie; - stosowanie ortozy oromotorycznej; - absolutne przeciwwskazanie do stosowania leków antycholinergicznym (np. jaskra); - przyjmowanie leków antycholinergicznym w leczeniu spastyczności i/lub dystonii; - przypadki zatrzymania moczu w wywiadzie.		
Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (GLI)
		CP
Liczba chorych [N]		45
Mężczyźni, n (%)		25 (55,6)
Wiek, średnia (zakres) [mies.]		95,75 (49; 211)
Niepełnosprawność intelektualna, n (%)		38 (84,4)
Zaburzenia mowy, n (%)		32 (71,1)
Padaczka, n (%)		18 (40,0)
Mobilność, n (%)	Samodzielne chodzenie	3 (6,7)
	Chodzenie przy pomocy urządzeń wspomagających	15 (33,3)
	Korzystanie z wózka inwalidzkiego	12 (26,7)
	Niesprawność ruchowa	15 (33,3)
Kontrola głowy, n (%)	Dobra/ umiarkowana	9 (20,0)
	Słaba	36 (80,0)
Karmienie, n (%)	Bez trudności	0 (0,0)
	Trudności z twardym pokarmem	3 (6,7)
	Pokarmy zmiiksowane/ puree	35 (77,8)
	Karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy	7 (15,6)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: chorzy stosowali GLI w postaci tabletek (1 mg Robinul®). Dawkowanie było stopniowo zwiększane co tydzień od 1. do 4. tyg., do dawki potrzebnej do zahamowania ślinotoku, lub do maksymalnej dopuszczalnej dawki, lub do dawki powodującej akceptowalne zdarzenia niepożądane. Następnie dzieci kontynuowały przyjmowanie leku w dawce stosowanej od 4. tyg. przez kolejne 8 tyg. Tabletki GLI podawano 3 razy dziennie:		

Ozdubak 2025

- 1. tyg.: 40 µg/kg/dawkę;
- 2. tyg.: 60 µg/kg/dawkę;
- 3. tyg.: 80 µg/kg/dawkę;
- 4. tyg.: 100 µg/kg/dawkę do maksymalnie 3 mg/dobę.

Lek podawano doustnie lub przez zgłębnik.

Średnia (SD) dawka stosowania GLI w grupie CP wynosiła 2,66 (0,33) mg.

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe oceniane w analizie:

- ocena w skali DIS;
- ocena w skali DSFS;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie ocenione w analizie: brak.

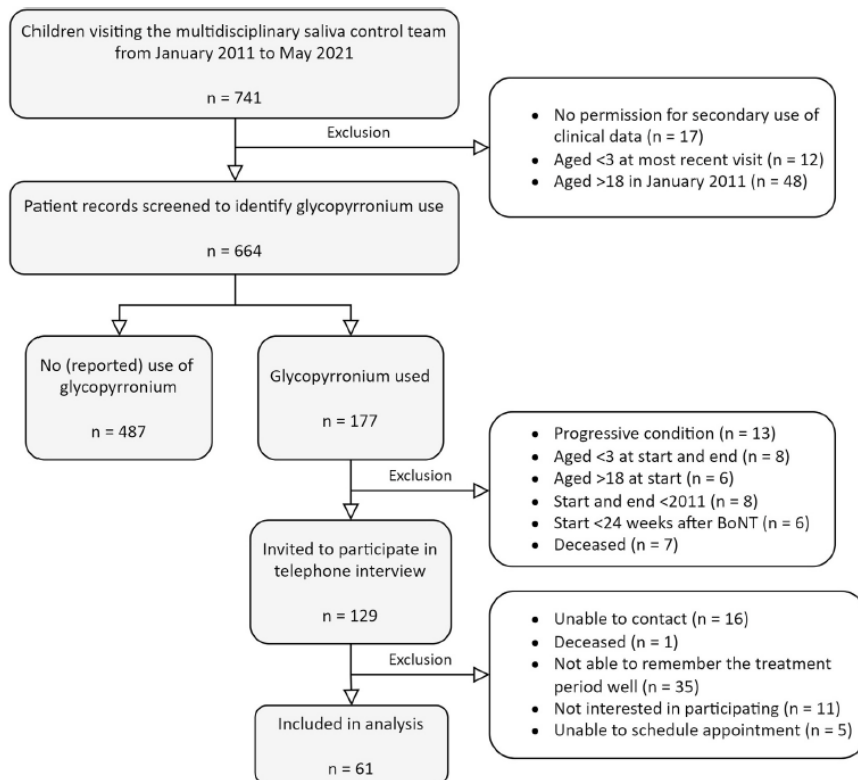
22.6.8. Orriens 2024

Orriens 2024

METODYKA

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne;

Opis przydziału chorych do grupy: w okresie od stycznia 2011 r. do maja 2021 r. miała miejsce rekrutacja chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ślinotoku. Na schemacie przedstawiono przydział chorych.



Skala IHE: 15/18 (badanie retrospektywne, przeprowadzone w 1 ośrodku, brak opisu leczenia wspomagającego);

Opis utraty chorych z badania: w analizie uwzględniono wszystkich chorych, dla których dostępne były dane;

Klasyfikacja AOTMiT: IVA;

Orriens 2024		
Sponsor: JKF Kinderfonds oraz Kinderrevalidatiefonds Adriaanstichting; Liczba ośrodków: 1 (Niderlandy); Okres obserwacji: mediana 16 miesięcy (IQR 52 miesiące); Analiza statystyczna przeprowadzono regresję logistyczną z wykorzystaniem modeli Markova. Podejście do testowania hipotezy: n/d;		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - wiek: 3-18 lat; - ślinotok przedni lub tylny; Kryteria wykluczenia: - wcześniejsze iniekcje toksyny botulinowej w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem terapii GLI; - zabieg chirurgiczny w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem terapii GLI.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (GLI)	
Liczba chorych	61	
Wiek rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [lata, miesiące]*	7,4 (7,7)	
Mężczyźni, n (%)	36 (59,0)	
Kobiety, n (%)	25 (41,0)	
Mózgowe porażenie dziecięce, n (%)	30 (49,2)	
GMFCS/mobilność: poziomy I-III lub chodzący, n (%)	29 (47,5)	
EDACS*, I-III, n (%)	31 (50,8)/60	
Sposób odżywiania: (dodatkowe) karmienie przez sondę, n (%)	35 (57,4)	
Wiek rozwojowy, n (%) [lata]	<4	43 (70,5)
	4-6	8 (13,1)
	≥6	10 (16,4)
Mowa, n (%)	Brak dyzartrii	3 (4,9)
	Minimalna do umiarkowanej dyzartria	11 (18,0)
	Ciężka do bardzo ciężkiej dyzartrii	21 (34,4)
	Brak mowy	26 (42,6)
Kontrola postawy, n (%)	Prawidłowa	17 (27,9)
	Minimalnie zaburzona	23 (37,7)
	Wyraźnie zaburzona	21 (34,4)
Pozycja głowy, n (%)	Prawidłowa	20 (32,8)
	Zgięcie do przodu (antefleksja)	30 (49,2)

Orriens 2024		
	Zgięcie boczne (laterofleksja)	5 (8,2)
	Odgięcie do tyłu (retroflexja)	6 (9,8)
Zachowania polegające na wkładaniu przedmiotów do ust, n (%)		20 (32,8)
Padaczka w wywiadzie, n (%)		30 (49,2)
Refluks żołądkowo-przelykowy, n (%)	Brak objawów refluksu	27 (44,3)
	Kontrolowany lekami	20 (32,8)
	Aktywny refluks	14 (23,0)
Ślinotok, n (%)	Przedni	33 (54,1)
	Przedni i/lub tylny	28 (45,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: mediana maksymalnej dawki GLI: 0,1 mg/kg/dzień (IQR: 0,08). Sześciu dzieciom (9,8%) podano maksymalne dawki niższe niż zalecana dawka początkowa, a dwójce dzieci (3,3%) ostatecznie podano dawki wyższe niż maksymalna zalecana dawka. Interwencja kontrolna: n/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wpływ na jakość życia chorego oraz opiekunów; - profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia). Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.		

*system klasyfikacji umiejętności jedzenia i picia

22.6.9. Papandreou 2024

Papanderou 2024
METODYKA
Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe; Opis przydziału chorych do grupy: chorych poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ślinotoku zakwalifikowani do leczenia w okresie od maja 2014 roku do listopada 2019 roku; Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: 0; Punkt końcowy: *; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Sponsor: b/d, autorzy deklarują brak konfliktu interesów; Liczba ośrodków: 1, UK; Okres obserwacji: 12 miesięcy, zakres 12,5-102 miesięcy; Analiza statystyczna: statystyki opisowe zostały wykorzystane do podsumowania kluczowych elementów zbioru danych. Jednoczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) z korektą Bonferroniego dla wielokrotnych porównań, gdy

Papanderou 2024			
było to odpowiednie, została użyta do porównania wartości DIS, DRS i wpływu ślinienia przed i po terapii. Wartość $p<0,05$ była uznawana za statystycznie istotną;			
Podejście do testowania hipotezy: superiority.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia:			
<18 lat; - rozpoznanie ślinotoku.			
Kryteria wykluczenia:			
b/d.			
Dane demograficzne			
Wszyscy chorzy, N=483			
Choroba	n (%)	Stosunek liczby mężczyzn do liczby kobiet	Wiek, mediana [lata]
Mózgowe porażenie dziecięce	234 (48,4)	127:107	7,4 (1,8; 16,3)
Zespół Worster-Droughta	29 (6,0)	21:8	9,6 (6,2; 14,7)
Zaburzenia ze spektrum autyzmu	33 (6,8)	24:9	8,8 (5,1; 15,9)
Postępujące choroby neurometaboliczne	39 (8,1)	18:21	4,6 (1,9; 18,8)
Inne choroby genetyczne / zespoły	86 (17,8)	39:47	10,1 (5,5; 19,2)
Encefalopatia padaczkowa	19 (3,9)	10:9	9,2 (4,0; 17,5)
Inne uszkodzenia mózgu (zapalne, infekcyjne, pourazowe, nowotworowe)	14 (2,9)	7:7	6,1 (2,5; 12,4)
Opóźnienie mowy / izolowany ślinotok	29 (6,0)	16:13	8,9 (4,4; 15,2)
Parametr	GLI		Fizjoterapia
Liczba chorych	150		9
DIS	57,33		37,83
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
GLI w dawce:			
- początkowa dawka podawana raz dziennie: 0,25 mg jeśli chory waży mniej niż 15 kg, 0,5 mg jeśli chory waży 15-25 kg oraz 1 mg jeśli chory waży więcej niż 25 kg; - zwiększanie dawki co 1-2 tygodnie do 2 dziennie, a następnie do 3 dziennie; - dalsze zwiększanie dawki do maksymalnej dawki 0,04 mg/kg na dawkę podawanie 3 razy dziennie.			
Interwencja kontrolna:			
fizjoterapia jamy ustnej oraz twarzy. Intensywny program fizjoterapii był oferowany dzieciom, u których wiek, poziom uwagi, współpraca oraz zdolności poznawcze zostały uznane przez logopedów za odpowiednie. Terapia była inicjowana w ośrodku opieki trzeciego stopnia i realizowana we współpracy z rodzinami oraz lokalnym zespołem. Jej celem była poprawa funkcji języka i mięśni twarzy w zakresie polykania śliny.			
Leczenie wspomagające:			
fizjoterapia jamy ustnej oraz twarzy			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			

Papanderou 2024	
- zmiana wyniku w skali DIS; - zmiana wyniku w skali DRS.	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:	
profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia) przedstawione łącznie dla chorych leczonych różnymi lekami antycholinergicznymi.	

22.6.10.Zanon 2021

Zanon 2021		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: w okresie od marca 2015 r. do grudnia 2019 r., chorzy pediatryczni z rozpoznaniem ślinienia się zostali zakwalifikowani przez lekarzy z ośrodka w Trieście do otrzymania terapii; Skala IHE: 14/18 (badanie retrospektywne; badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno, brak opisu leczenia wspomagającego); Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 9 (30,0%) z 30 chorych, w tym: 4 (13,3%) z powodu odmowy udziału w leczeniu, 3 (10,0%) ze względu na utrudniony dostęp do rozmowy telefonicznej oraz 2 (6,7%) z powodu zgonu; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: autorzy deklarują, że nie otrzymali żadnego dofinansowania do niniejszej pracy; Liczba ośrodków: 1 (Pediatric Children Hospital, Trieste, Włochy); Okres obserwacji: średni okres obserwacji trwał 14,3 miesiąca; Analiza statystyczna: do analizy statystycznej danych zastosowano nieparametryczne testy statystyczne Manna-Whitneya i Wilcoxona. Wartość $p < 0,05$. została uznana za istotną statystycznie; Podejście do testowania hipotezy: n/d		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - chory pediatryczny, któremu została podana interwencja badana w przebiegu ślinienia; Kryteria wykluczenia: - trudności z komunikacją (bariera językowa); - brak zgody chorego lub opiekuna na udział w badaniu.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (GLI)	
Liczba chorych	21	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	12 (2; 19)	
Mężczyźni, n (%)	14 (66,7)	
Kobiety, n (%)	7 (33,3)	
Choroba dominująca, n (%)	Porażenie mózgowe	7 (33,3)
	Encefalopatia	5 (23,8)
	Porażenie opuszkowe	1 (4,8)
	Rdzeniowy zanik mięśni	2 (9,5)

Zanon 2021		
	Opryszczkowe zapalenie mózgu	1 (4,8)
	Dyspraksja uogólniona	1 (4,8)
	Anoreksja	1 (4,8)
	Zespoły genetycznie uwarunkowane	3 (14,3)
Ocena w skali GMFCS, n (%)	GMFCS I	0 (0,0)
	GMFCS II	2 (9,5)
	GMFCS III	2 (9,5)
	GMFCS IV	6 (28,6)
	GMFCS V	11 (52,4)
Inhibitory pompy protonowej w leczeniu, n (%)	Tak	13 (61,9)
	Nie	8 (38,1)
Przezskórna endoskopowa gastrostomia, n (%)	Tak	10 (47,6)
	Nie	11 (52,4)
Fundoplikacja, n (%)	Tak	6 (28,6)
	Nie	15 (71,4)
Tracheostomia, n (%)	Tak	4 (19,0)
	Nie	17 (81,0)
Aktualna terapia skopolaminą, n (%)	Tak	2 (9,5)
	Nie	19 (90,5)
Leczenie przeciwpadaczkowe, n (%)	Tak	13 (61,9)
	Nie	8 (38,1)
Inne leki, n (%)	Tak	15 (71,4)
	Nie	6 (28,6)
Stosowane w przeszłości terapie z powodu ślinienia się, n (%)	Skopolamina	3 (14,3)
	Toksyna botulinowa	5 (23,8)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: roztwór glikopirionium w dawce 0,021 mg/kg, sporządzonego z użyciem buforu fosforanowego w celu uzyskania pH ok. 5,6. Końcowe stężenie substancji czynnej wynosiło 0,5 mg/ml. Interwencja była podawana drogą doustną.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • średni wynik w skali DIS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS; • średni wynik w domenie DS oraz DF skali DSFS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według domeny DS oraz DF skali DSFS; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia)		

Zanon 2021

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak

22.6.11.Reid 2019

Reid 2019

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grupy: w okresie od czerwca 2011 r. do maja 2016 r. miała miejsce rekrutacja chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ślinienia się, którym zostały podane leki antycholinergiczne tj. triheksyfenidyl, glikopirionium lub plastry ze skopolaminą;

Skala NOS:

Dobór próby: *;**

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: **;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 39 (62,9%) z 62 chorych, w tym: 11 (17,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 17 (27,4%) chorych ze względu na działania niepożądane, 4 (6,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i ze względu na działania niepożądane, 7 (11,3%) chorych z innych powodów, w tym 3 (4,8%) chorych w związku z brakiem stabilności zdrowotnej, 2 (3,2%) chorych w związku z poprawą w zakresie ślinienia się, oraz po 1 (1,6%) chorem w związku z relokacją poza granice kraju oraz decyzją o przyjęciu iniekcji z toksyny botulinowej;

Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;

Sponsor: Australia's National Health, Medical Research Council oraz Lorenzo and Pamela Galli Foundation;

Liczba ośrodków: 2 (The Royal Children's Hospital i Murdoch Children's Research Institute, Victoria, Australia);

Okres obserwacji: okres obserwacji trwał 52 tygodnie lub mniej, w przypadku potrzeby wcześniejszego odstawienia leku;

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

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

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

Podejście do testowania hipotezy: n/d;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- b/d.

Kryteria wykluczenia:

- trudności z komunikacją (bariera językowa).

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (GLI)
Liczba chorych		62
Grupa wiekowa, n (%)	2-4 r.ż.	19 (30,6)
	5-9 r.ż.	21 (33,9)

Reid 2019		
	10-14 r.ż.	15 (24,2)
	15-18 r.ż.	7 (11,3)
Mężczyźni, n (%)		45 (72,6)
Kobiety, n (%)		17 (27,4)
Choroba dominująca, n (%)	Porażenie mózgowe	22 (35,5)
	Niepełnosprawność intelektualna	4 (6,5)
	Opóźnienie rozwojowe	14 (22,6)
	Inne	21 (33,9)
	Brak	1 (1,6)
Epilepsja w wywiadzie, n (%)	Tak	21 (33,9)
	Nie	41 (66,1)
Mobilność, n (%)	Brak trudnień	18 (29,0)
	Samodzielny chód	17 (27,4)
	Poruszanie się przy pomocy	7 (11,3)
	Używanie wózka	20 (32,3)
Kontrola głowy, n (%)	Całkowita	36 (58,1)
	Umiarkowana	23 (37,1)
	Słaba	3 (4,8)
Mowa, n (%)	W normie	2 (3,2)
	Trudność przy niektórych dźwiękach	6 (9,7)
	Niewyraźna	9 (14,5)
	Ograniczona	14 (22,6)
	Brak	31 (50,0)
Jedzenie, n (%)	W normie	19 (30,6)
	Trudność przy twardej konsystencji pokarmu	23 (37,1)
	Możliwe przy odpowiedniej obróbce	6 (9,7)
	Inną drogą niż oralna	14 (22,6)
Częstotliwość ślinienia, n (%)	Brak	0 (0,0)
	Okazjonalne	0 (0,0)
	Częste	21 (33,9)
	Ciągłe	41 (66,1)
Natężenie ślinienia, n (%)	Brak	0 (0,0)
	Łagodne	0 (0,0)
	Umiarkowane	4 (6,5)

Reid 2019		
	Poważne	37 (59,7)
	Obfite	21 (33,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: brak szczegółowych informacji na temat dawkowania glikopironium		
Interwencja kontrolna: brak szczegółowych informacji na temat dawkowania benzeheksolu i skopolaminy		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • średni wynik w skali DIS; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia)		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak		

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

Tabela 91.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Crowe 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Oral Presentations. Dev Med Child Neurol, 2015, 57: 2-14. https://doi.org/10.1111/dmcn.12653
ab. konf. Jones 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Jones S, Curtis M. P-132 An evaluation of the management of sialorrhoea in patients with chronic progressive neurological conditions in the Wessex region. BMJ Supportive & Palliative Care. 2022;12(Suppl 2):A58–A58.
ab. konf. Lovardi 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Poster Presentations. Developmental Medicine & Child Neurology. 2018;60(S2):28–74.
ab. konf. Parr 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Parr JR, Todhunter E, Pennington L. G95 The Drooling Reduction Intervention (DRI) trial: Is hyoscine or glycopyrronium more effective and acceptable for the treatment of drooling in children with neurodisability? Archives of Disease in Childhood. 2016;101(Suppl 1):A55–6.
ab. konf. Rovira 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Rovira T, Julve M de C, Bigatà TG i in. 4CPS-265 Chronic complex palliative paediatric patient at-home care unit: pharmacotherapeutic profile and analysis of sialorrhea treatment. Eur J Hosp Pharm. 1 2022;29(Suppl 1):A198–A198.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Roy 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	<i>Utilisation and safety of Glycopyrronium Bromide (GPB) oral solution for the treatment of sialorrhoea in children <18 years in the UK CPRD</i> [cytowane 3 styczeń 2023]. Dostępne na: https://www.cprd.com/protocol/utilisation-and-safety-glycopyrronium-bromide-gpb-oral-solution-treatment-sialorrhoea
Arbouw 2010	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Arbouw MEL, Movig KLL, Koopmann M, i in. <i>Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial</i> . <i>Neurology</i> . 2010;74(15):1203–7.
Bachrach 1998	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K. <i>Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy</i> . <i>Clin Pediatr (Phila)</i> .1998;37(8):485–90.
Banfi 2015	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Banfi P, Ticozzi N, Lax A. i in. <i>A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis</i> . <i>Respir Care</i> . 2015;60(3):446–54.
Bird 2011	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Bird AM, Smith TL, Walton AE. <i>Current Treatment Strategies for Clozapine-Induced Sialorrhea</i> . <i>Ann Pharmacother</i> . 2011;45(5):667–75.
Blasco 2002	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa	Blasco PA. <i>Management of drooling: 10 years after the Consortium on Drooling</i> , 1990. <i>Dev Med Child Neurol</i> . 2002;44(11):778–81.
Blasco 1996	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Blasco PA, Stansbury JC. <i>Glycopyrrolate treatment of chronic drooling</i> . <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> . 1996;150(9):932–5.
Dohar 2019	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla GLI	Dohar JE. <i>Sialorrhea & aspiration control - A minimally invasive strategy uncomplicated by anticholinergic drug tolerance or tachyphylaxis</i> . <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> . 2019; 116:97–101.
Garnock-Jones 2012	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa	Garnock-Jones KP. <i>Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions</i> . <i>Paediatr Drugs</i> . 2012;14(4):263–9.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
James 2022	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla GLI	James E, Ellis C, Brassington R i in. <i>Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022 [cytowane 3 styczeń 2023]. Dostępne na: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006981.pub3/full
Liang 2010	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Liang CS, Ho PS, Shen LJ, i in. <i>Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: A randomized, double-blind, crossover study</i> . Schizophrenia Research 2010;119(1):138–44.
Man 2017	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Man WH, Colen-de Koning JCA, i in. <i>The Effect of Glycopyrrolate on Nocturnal Sialorrhea in Patients Using Clozapine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> . J Clin Psychopharmacol. 2017;37(2):155–61.
Mestre 2020	Niewłaściwa populacja	Dorośli chorzy	Mestre TA, Freitas E, Basndwah A, i in. <i>Glycopyrrolate Improves Disability From Sialorrhea in Parkinson's Disease: A 12-Week Controlled Trial</i> . Movement Disorders. 2020;35(12):2319–23.
Parr 2014	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania Parr 2017	Parr JR, Weldon E, Pennington L, i in. <i>The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability</i> . Trials. 2014;15:60.
Parr 2012	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące praktyki klinicznej	Parr JR, Buswell CA, Banerjee K, i in. <i>Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice</i> . Child Care Health Dev. 2012;38(2):287–91.
Stern 1997	Niewłaściwa metodyka	Brak szczegółowej charakterystyki chorych. Niemożliwe jest określenie jaki odsetek populacji badanej stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. oraz chorzy ze ślinotokiem o ciężkim stopniu nasilenia.	Stern LM. <i>Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling</i> . J Paediatr Child Health. 1997;33(1):52–4.
Tscheng 2002	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tscheng DZ. <i>Sialorrhea - therapeutic drug options</i> . Ann Pharmacother. 2002;36(11):1785–90.

22.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 92.
Kryteria Cook

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

Tabela 93.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 94.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 95.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzono prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.

Pytanie	Odpowiedź**
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem ciemnozielonym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 96.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		

2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 97.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	 (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		

	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 98.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np.							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 99.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

22.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 100.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 101.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 102.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.5.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4, 6, 7, 10, 12 i 13
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 22.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 22.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 22.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 22.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 22.6

7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 22.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 22.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 22.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 i 16
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 17 i 18

23. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji.....	25
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	45
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SALIVA</i>, <i>Paar 2017</i>, <i>Zeller 2012</i>, <i>Mier 2000</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	58
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	62
Tabela 6. Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej	66
Tabela 7. Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej – przedłużenie badania	67
Tabela 8. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 3) względem wartości początkowej	69
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	69
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS – przedłużenie badania	70
Tabela 11. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) względem wartości początkowej	72
Tabela 12. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) względem wartości początkowej – przedłużenie badania^{&}	73
Tabela 13. Mediana zmiany wyniku w skali DISABKIDS-37 i DISABKIDS-12 względem wartości początkowej	75

Tabela 14. Mediana zmiany wyniku w skali DISABKIDS-37 względem wartości początkowej	75
Tabela 15. Średni wynik w skali DIS	78
Tabela 16. Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych	79
Tabela 17. Średni wynik w skali DSFS	80
Tabela 18. Średni wynik kwestionariusza TSQM	81
Tabela 19. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	84
Tabela 20. Średnia zmiana wyniku w skali mTDS	85
Tabela 21. Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy	86
Tabela 22. Średni wynik w skali mTDS	87
Tabela 23. Wynik w skali mTDS na poszczególnych poziomach eskalacji dawki	88
Tabela 24. Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali mTDS	89
Tabela 25. Konsekwencje ślinienia w opinii opiekunów	89
Tabela 26. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS	91
Tabela 27. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie według dawki GLI	92
Tabela 28. Średnia zmiana wyniku w skali VAS	92
Tabela 29. Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców oraz badaczy	93
Tabela 30. Średni wynik w skali DIS	97
Tabela 31. Zmiana wyniku w skali DIS względem wartości początkowych	98
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS	98
Tabela 33. Średni wynik w skali DSFS	100
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DSFS	101

Tabela 35. Częstość występowania ślinotoku przedniego w domenie DF skali DSFS	102
Tabela 36. Stopień ciężkości nasilenia ślinotoku przedniego w domenie DS skali DSFS	102
Tabela 37. Zmiana względem wartości początkowej w skali DSFS	103
Tabela 38. Średni wynik w skali vNRS – stopień ciężkości ślinotoku przedniego	103
Tabela 39. Odpowiedź na leczenie według skali vNRS	103
Tabela 40. Średni wynik w skali vNRS – stopień ciężkości ślinotoku tylnego	104
Tabela 41. Wynik w skali MPS – kontrola ślinotoku	105
Tabela 42. Kierunek zmian odpowiedzi na leczenie według skali MPS	105
Tabela 43. Wynik w skali MPS – satysfakcja z leczenia	106
Tabela 44. Zmiana wyniku w skali DRS względem wartości początkowych	106
Tabela 45. Średni wynik kwestionariusza TSQM	107
Tabela 46. Wynik kwestionariusza SIMS	108
Tabela 47. Zmiana w domenie jakości życia skali DIS względem wartości początkowych	108
Tabela 48. Ocena jakości życia^	109
Tabela 49. Zmiana nasilenia ślinotoku w skali CGIC	110
Tabela 50. Wpływ GLI na jakość życia dzieci z przednim ślinotokiem	111
Tabela 51. Wpływ GLI na jakość życia dzieci z tylnym ślinotokiem	111
Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych	114
Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych	116
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	117
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	117

Tabela 56. Częstość występowania zaburzenia zależnego od dawki/zaburzenia spodziewanego.....	119
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń zależnych od dawki/zaburzeń spodziewanych prowadzących do przerwania leczenia	120
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	120
Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych.....	122
Tabela 60. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	122
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia	123
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	124
Tabela 63. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie trwania leczenia	125
Tabela 64. Średnia poprawa wyniku w skali mBMRS	126
Tabela 65 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	127
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	129
Tabela 67. Częstość występowania zgonów	131
Tabela 68. Częstość występowania działań niepożądanych	131
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	132
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia o ciężki stopniu nasilenia.....	132

Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	134
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	135
Tabela 73. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	136
Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	138
Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na okres stosowania GLI.....	140
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	141
Tabela 77. Częstość występowania problematycznych działań niepożądanych	142
Tabela 78. Częstość występowania nieproblematycznych działań niepożądanych.....	144
Tabela 81. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych glikopironium	161
Tabela 82. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bromkiem glikopironium oraz w bazie FAERS u chorych leczonych produktem leczniczym Cuvposa®.....	165
Tabela 83. Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej w poszczególnych grupach	180
Tabela 84. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 3) względem wartości początkowej w poszczególnych grupach	180
Tabela 85. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS.....	181

Tabela 86. Mediana zmiany wyniku w skali DIS względem wartości początkowej (analiza wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego).....	181
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	182
Tabela 88. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	183
Tabela 89. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	184
Tabela 90. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	187
Tabela 91. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	215
Tabela 92. Kryteria Cook.....	218
Tabela 93. Skala AMSTAR 2.....	218
Tabela 94. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	220
Tabela 95. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	220
Tabela 96. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	222
Tabela 97. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	223
Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	224
Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	228
Tabela 100. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	229
Tabela 101. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	229

Tabela 102. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	230
---	-----

24. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	29
Rysunek 2. Mediana (Q1; Q3) wyników w skali DIS w czasie trwania badania – przedłużenie badania.....	68
Rysunek 3. Odsetek chorych z odpowiedzią i dobrą odpowiedzią w 252. dniu – przedłużenie badania.....	71
Rysunek 4. Mediana (Q1; Q2) zmiany wyniku pytań dotyczących jakości życia w skali DIS w czasie trwania badania – przedłużenie badania	74
Rysunek 5. Średni wynik w skali DIS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1)	97
Rysunek 6. Średni wynik w domenie DS w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1).....	99
Rysunek 7 Średni wynik w domenie DF w skali DSFS w momencie rozpoczęcia badania (T0) oraz podczas leczenia GLI (T1).....	100
Rysunek 8. Zmiany we wpływie przedniego (panel A) i tylnego (panel B) ślinienia na codzienne życie w trzech obszarach.....	111
Rysunek 9. Zmiany we wpływie ślinienia na codzienne życie u dzieci z istotnym zmniejszeniem ślinienia przedniego.....	112

25. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD Sialanar®	Analiza problemu decyzyjnego, Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w leczeniu objawowej ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2025
AWMF 2019	Steffen A., Jost W., Bäumer T. i in., Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form, Journal of Neural Transmission 2019
Bocianiak 2023	Bocianiak M, Steinborn B Leczenie ślinotoku u dzieci i młodzieży z chorobami układu nerwowego. Child Neurology — Neurologia Dziecięca 2023, vol. 33, no. 61, 30–34 Polish Society of Child Neurologists ISSN 1230-3690, e-ISSN 2451-1897
BNF 2017	British National Formulary for Children, September 2016-2017, BMJ Group and Pharmaceutical Press
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.09.2025 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Eiland 2012	Eiland LS. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. Clin Ther. 2012;34(4):735–42.
EMA EPAR 2016	European Medicines Agency - A European public assessment report – Sialanar. 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 09.09.2025 r.)
Evatt 2012	Evatt M. Oral glycopyrrolate for the treatment of chronic severe drooling caused by neurological disorders in children. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011;7 543–547
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 11.09.2025)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani AB., Sokoloff M., Shalhav A I in. Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis. Urology. 2004;64(5):976–81.
Jani 2005	Jani AB., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):687–94.
Jongerius 2003	Jongerius P., van Tiel P., van Limbeek J., i in. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. Arch Dis Child 2003;88:911–914
Melo 2021	Melo B., Araujo R., Azavedo M., i in. Management of sialorrhea in children. Pediatric Oncall Journal 2021; 18(3): 71-76

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NHS 2024	Drooling (Sialorrhoea) in Children and Young People with Chronic Neurological Disorders Clinical Guideline V2.0. National Health Service 2024
NHSGGC 2025	Sialorrhoea (drooling) in children. NHSGGC Paediatrics for Health Professionals 2025. https://clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-paediatric-guidelines/ent/sialorrhoea-drooling-in-children-1187/ (data dostępu: 09.09.2025 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide. Evidence Summary. https://www.nice.org.uk/advice/es5/resources/severe-sialorrhoea-drooling-in-children-and-young-people-with-chronic-neurological-disorders-oral-glycopyrronium-bromide-pdf-32176358341 (data dostępu: 09.09.2025 r.)
Parr 2014	Parr J., Weldon E., Pennington L., i in. The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. Trials 2014;15:6
PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 16.09.2025 r.)
Rashnoo 2015	Rashnoo P., Daniel S. Drooling quantification: Correlation of different techniques. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1201–1205
Reid 2010	Reid S., Johnson H., Reddiough D. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. Developmental Medicine & Child Neurology 2010, 52: e23–e28
Riva 2020	Riva A., Amadori E., Vari M.S. i in., Impact and management of drooling in children with neurological disorders: an Italian Delphi consensus, Italian Journal of Pediatrics 2022; 48(118): 1-6
Rozporządzenie 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, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 15.09.2025 r.)
SmPC Cuvposa®	Summary of Product Characteristics Cuvposa®, FDA 2015, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
SmPC Glycopyrronium Bromide®	Summary of Product Characteristics Glycopyrronium Bromide® (1 mg/5 ml)
TSQM 2018	TSQM (Version II) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. https://deliver-ms.com/wp-content/uploads/2019/02/13-TSQM_Final_27Nov2018.pdf (data dostępu: 09.09.2025 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2023 r. poz. 826, z późn. z.,)
Walsche 2012	Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy(Review). The Cochrane Library 2012
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 09.09.2025 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Bradford 2024	Bradford CV, Parman AM, Johnson PN, Miller JL. Pharmacologic Management of Sialorrhea in Neonatal and Pediatric Patients. J Pediatr Pharmacol Ther. 2024;29(1):6-21
CPRD	Dane od Wnioskodawcy, CPRD Sialanar (glycopyrronium bromide)
Fayoux 2024	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. Dev Med Child Neurol. 2024 Jul;66(7):910-918
Fayoux 2025	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. Dev Med Child Neurol. 2025 Aug;67(8):1085-1094
Mier 2000	Mier R. J., Bachrach S. J., Lakin R. C. i in., Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154(12):1214-1218
Orriens 2024	Orriëns LB, van der Burg JJW, van den Hoogen FJA i in. The when, why, and how of using glycopyrronium to diminish drooling in children with neurodevelopmental disabilities: Implications for clinical practice. Eur J Paediatr Neurol. 2024 Jul;51:24-31
Orriens 2025	Orriëns LB, van Hulst K, Geelen JM, i in. The ins and outs of glycopyrronium treatment for paediatric drooling: exploring the treatment journey using real-world data. Eur J Paediatr Neurol. 2025 Sep 7;59:1-10
Ozbudak 2025	Ozbudak P, Ucar HK, Orgun LT, Gucuyener K. Glycopyrrolate for Drooling in Children With Neurodisability: Multicenter Study. J Child Neurol. 2025 Sep;40(8):634-640
Papandreou 2024	Papandreou A, Mahony A, Breaks A i in. Comparative Efficacy and Side Effect Profiles of Interventions for Pediatric Saliva Control: A Cohort Study. J Pediatr. 2024 Feb;265:113803
Parr 2017	Parr J., Todhunter E., Pennington L., i in. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child 2018;103:371–376
Reid 2019	Reid S., Westbury C., Guzys A., Reddiough D. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Developmental Medicine & Child Neurology 2020, 62: 346–353
Sridharan 2018	Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Neuroscience 51 (2018) 12–17

Odwołanie	Opis bibliograficzny
You 2021	You P., Strychowsky J., Gandhi K., i in. Anticholinergic treatment for sialorrhea in children: A systematic review. Paediatrics & Child Health, 2022, 82–87
Zanon 2021	Zanon D, Tumminelli C, Galimberti AMC, i in. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. Ital J Pediatr. 6 2021;47(1):222.
Zeller 2012a	Zeller R., Lee H., Cavanaugh P., Davidson J., Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012:8 15–23
Zeller 2012b	Zeller R., Davidson J., Lee H., Cavanaugh P. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012:8 25–32
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2025	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 29.09.2025 r.)
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.09.2025 r.)
EMA EPAR 2016	European Medicines Agency - A European public assessment report – Sialanar. 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 29.09.2025 r.)
FAERS 2025	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis (data dostępu: 29.09.2025 r.)
FDA 2018	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION CUVPOSA®, 2018
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 29.09.2025 r.)