



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Sialanar (bromek glikopironium)

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.4.2026

Data ukończenia: 6 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Exceed Orphan sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Exceed Orphan sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Exceed Orphan sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AACPDM	American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DF	ocena częstości ślinienia się
DIS	skala wpływu ślinienia (ang. Drooling Impact Scale)
DQ	współczynnik ślinienia (ang. Drooling Quotient)
DRS	skala oceny ślinienia (ang. Drooling Rating Scale)
DSFS	skala ciężkości i częstości ślinienia się (ang. Drooling Severity and Frequency Scale)
DS	ocena ciężkości ślinienia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	System klasyfikacji funkcji motoryki dużej (ang. Gross Motor Function Classification System)
GTIN	Global Trade Item Number
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIO	hioscyna
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mITT	zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat)
mTDS	zmodyfikowana skala oceny mTDS (ang. Modified Teacher's Drooling Scale)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie obliczono
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NHSEOE	National Health Service East of England
NHSGGC	National Health Service Greater Glasgow and Clyde Paediatrics

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSG	skala Thomas-Stollen i Greenberg (ang. Thomas-Stonell and Greenberg Scale)
TSQM	kwestionariusz oceny satysfakcji (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) z leczenia farmakologicznego
TT	populacja tolerująca leczenie (ang. treatment-tolerated)
TTS	transdermalny system terapeutyczny (ang. Transdermal Therapeutic Systems)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	38
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	41
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	42
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	42
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	43
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	44

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	45
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	48
10.	Źródła	49

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR. 4500.2635.2025.6.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Sialanar (bromek glikopironium), roztwór doustny, 320 µg/ml, 1 butelka 250 ml, GTIN: 05060506950136
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Proveca Pharma Limited

2 Dublin Landings

North Wall Quay

Dublin 1

Irlandia

Wnioskodawca

Exceed Orphan sp. z o. o. Polska

ul. Grójecka 208

02-390 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium, roztwór doustny, 320 µg/ml, 1 butelka 250 ml), we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Sialanar jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z wnioskiem lek będzie dostępny w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej. Wnioskodawca proponuje stworzenie nowej grupy limitowej. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Sialanar, bromek glikopironium, roztwór doustny, 320 µg/ml, butelka 250 ml

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	CD [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	1 butelka 250 ml							
Z RSS								

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Mózgowe porażenie dziecięce jest klasyfikowane pod kodem ICD-10: G80, natomiast ślinotok jako zaburzenia wydzielania śliny ICD-10: K11.7.

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

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

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

Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego waha się 1,5–3 na 1000 żywo urodzonych dzieci i zależy od statusu ekonomicznego kraju. Współczynnik chorobowości ciężkiej postaci ślinotoku³ wśród dzieci z porażeniem mózgowym wynosi 33%.

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

Źródło: AWA nr OT.423.0.17.2023

³ nie odnaleziono formalnego progu określającego, kiedy pacjent przejawia ciężką postać ślinotoku. Do oceny klinicyści wykorzystują m.in. DSFS - Drooling Severity and Frequency Scale, mTDS – modified Teacher's Drooling Scale oraz oceniają wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta przy pomocy skali DIS – Drooling Impact Scale, jednak nie mają ona zwalidowanych punktów odcięcia. W publikacji Thomas-Stonell i Greenberg 1988 określono, że suma punktów odpowiadająca skali DSFS do 4 oznacza umiarkowaną postać ślinotoku, a zatem wynik 5 i więcej może sugerować ciężką postać – przypis analityka. W publikacji Parr 2017 zastosowano zmodyfikowaną skalę Mier, gdzie wynik 6 na 9 oznaczał ciężką postać ślinienia (ślini się w stopni, który powoduje czasami zawilgocenie ubrań). W dokumencie NICE TA 605 również zwraca się uwagę na brak standaryzowanych metod pomiaru ciężkości ślinotoku w NHS.

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, że leczenie jakie stosuje się w populacji pediatrycznej ze ślinotokiem to:

- glikopironium (wszystkie odnalezione wytyczne),
- triheksyfenidyl (NHSEOE 2026, NHSGGC 2025, NHS 2024),
- hioscyna (wszystkie odnalezione wytyczne),
- ipratropium (NHSEOE 2026),
- benzheksol (AACPDM 2019),
- benztropin (AACPDM 2019),
- atropina i jej pochodne (AWMF 2019).

Rekomendowane terapie nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów pacjenci z ocenianym wskazaniem mogą stosować różne interwencje: dostępne w Polsce leki off-label takie jak amitryptylina, atropina, skopolamina (hioscyna), dostępne w ramach procedury importu docelowego plastry TTS ze skopolaminą, benztropina, triheksyfenidyl oraz zabiegi inwazyjne (toksyna botulinowa oraz leczenie chirurgiczne).

Jednakże, przedstawione przez ekspertów interwencje stanowią w większości opcje nierefundowane, prowadzone w ramach importu docelowego (a zatem dla niewielkiej grupy pacjentów) lub stosowane po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego (stosowane w dalszych liniach terapii), co wskazuje na brak powszechnej refundacji tych opcji terapeutycznych. W związku z tym uznano wskazany przez Wnioskodawcę brak leczenia jako jedyny komparator dla bromku glikopironium.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Justyny Paprockiej oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej dr. n. med. Łukasza Przysło. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Oboje eksperci wskazali, iż nie ma przekonujących danych, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się dłużej po odstawieniu leku (GLI). Mechanizm działania jest objawowy i efekt będzie zanikał w ciągu kilku dni/tygodni. Dodatkowo eksperci wskazali, iż bardzo prawdopodobne jest, iż pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i przerwali terapię, niedługo po jej zakończeniu rozpoczną kolejny cykl. Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Paprocka wskazała, iż w przypadku skuteczności, możliwe jest stosowanie terapii w sposób ciągły (ze względu na przewlekły charakter choroby).

Istotnym zagrożeniem wskazanym przez ekspertów, są możliwe nadużycia związane z objęciem refundacją produktu Sialanar, do których należą przede wszystkim możliwość stosowania przez pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym ślinotokiem oraz pacjenci poniżej 3 roku życia.

Ponadto dr n. med. Przysło w swojej opinii wskazał, iż „Patologiczny ślinotok w przewlekłych chorobach neurologicznych nie jest problemem kosmetycznym, lecz stanem zagrażającym życiu (ślinotok tylny → aspiracyjne zapalenie płuc → śmierć), głęboko naruszającym godność pacjenta i generującym istotne koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Bromek glikopironium jest skutecznym, bezpiecznym i potencjalnie kosztowo-efektywnym leczeniem, którego roczny koszt jest niższy od kosztów pojedynczego powikłanego epizodu aspiracyjnego zapalenia płuc. Ograniczenie refundacji do MPD nie znajduje uzasadnienia ani w danych klinicznych (identyczna patofizjologia i skuteczność niezależnie od rozpoznania), ani w świetle rejestracji EMA (obejmującej wszystkie przewlekłe zaburzenia neurologiczne), ani w wymiarze etycznym (zasada równości w dostępie do leczenia). Rozszerzenie refundacji glikopironium na pełne spektrum ciężkich rzadkich schorzeń neurologicznych u dzieci i dorosłych jest imperatywem klinicznym, ekonomicznym oraz etycznym”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

SALIVA

Skala DIS

Wyniki z badania SALIVA wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść GLI vs PLC względem wartości początkowej w skali DIS: po 4 tyg. (84 dni) dla GLI mediana=-25 (Q1: -43; Q3: -0,5) oraz dla PLC

mediana=-2 (-21; 1), ($p<0,01$). Po 12 tyg. (252 dni) obserwowano dalszą poprawę dla GLI mediana=-29,5 (-44,5; 0) oraz mediana=-1 (-16; 5) ($p<0,001$).

Pod względem odsetka pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg skali DIS, stosowanie GLI wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem poprawy $DIS \geq 13,6$ pkt w ramieniu interwencji vs PLC zarówno po 28 dniach (odpowiednio 61,4% vs 27,9%, $RR=2,20$ [95% CI: 1,29; 3,75]), jak i w 84. dniu (63,6% i 34,9%, $RR=1,82$ [95% CI: 1,15; 2,91]). Podobnie istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało dobrą odpowiedź na leczenie (poprawa ≥ 28 punktów) w grupie GLI vs PLC po 28 dniach (45,5% vs 18,6%, $RR=2,44$ [95% CI: 1,21; 4,94]) oraz 84 dniach (52,3% vs 16,3%, $RR=3,21$ [95% CI: 1,54; 6,69]).

Dla przedłużonej fazy badania obserwowano dalszą poprawę w grupie GLI względem rozpoczęcia fazy przedłużonej (od dnia 84) w grupie GLI (dodatkowo 21,6%) oraz w grupie PLC→GLI (59,5%), natomiast względem wartości początkowych w obu grupach o 81%. Również obserwowano wzrost odsetka pacjentów z dobrą odpowiedzią, choć w dniu 84 w grupie GLI był on niewielki (2,7% - 1 pacjent), natomiast w grupie PLC→GLI (37,8%). Wyniki względem początku badania wyniosły odpowiednio 70,3% vs 62,2%.

Skala DIS – ocena jakości życia

W grupie GLI zaobserwowano istotną poprawę w wyniku dotyczącym pytania nr 9 związanego z jakością życia dziecka, mediana=3 punkty (Q1: -5; Q3: 0) w 28. oraz 84. dniu względem wartości początkowej. W grupie PLC nie odnotowano poprawy, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla pytania nr 10 dot. wpływu ślinienia dziecka na życie rodziny stosowanie GLI spowodowało poprawę o mediana=2 pkt (-6,5; 0) w 28. dniu oraz o 2,5 pkt (-7; 0) w 84. dniu. W grupie PLC obserwowano redukcję wyniku jedynie w 84 dniu o -1 pkt (-3; 0). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Dla przedłużonej fazy badania SALIVA obserwowano poprawę wyniku w grupie GLI względem wartości początkowych dla pytania 9 mediana=-4 pkt (-7,0; 1,0) oraz PLC→GLI mediana=-4 pkt (-7,0; 0) i pytania 10 odpowiednio w grupie GLI mediana=-5 pkt (-7,0; -2,0) oraz PLC→GLI mediana=-3 (-6,0; 0). Wyniki były istotne statystycznie. Wartości w grupie GLI względem 84 dnia wskazywały na brak różnic dla obu pytań, natomiast dla grupy PLC→GLI dla pytania 9 mediana=-1 (-5,0; 0) oraz dla pytania 10 mediana=-2 (-5,0; 0).

Parr 2017

W badaniu wykazano istotnie statystycznie lepsze wyniki w grupie GLI względem wartości początkowej dla wyników w 12 tyg. w skali DIS ($MD=28,30$, brak SD) oraz DSFS ($MD=2,9$, brak SD). Dla kwestionariusza TSQM uzyskano 86,8 pkt ($SD=9,8$) dla punktu końcowego skuteczność, 98,1 pkt (5,1) dla zdarzeń niepożądanych, 85,8 pkt (12,0) dla wygody stosowania oraz 86,3 pkt (13,5) dla ogólnego zadowolenia z leczenia.

Zeller 2012a

Autorzy badania zanotowali co najmniej 3-punktową poprawę wyniku mTDS w czasie 8 tyg. u większej liczby pacjentów w grupie GLI w porównaniu do PLC (73,7% vs 17,6%, $OR=13,07$ [95% CI: 2,61; 65,48], $RD=0,56$ [0,29; 0,83], $NNT=2$ [2; 4]), jak również lepsze wyniki w średniej zmianie mTDS dla GLI ($MD=3,23$ [95% CI: 1,89; 4,57]). GLI wykazywało istotną statystycznie poprawę względem PLC. Dla punktu końcowego oceniającego zasadność leczenia zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów leczonych GLI (100% opiekunów, 82,4% badaczy) w porównaniu z PLC (56,3% opiekunów i 41,2% badaczy).

Zeller 2012b

Wyniki wskazują na wzrost o co najmniej 3-punkty wyniku mTDS u 58,5% pacjentów leczonych GLI oraz 48,1% nieleczonych wcześniej GLI po 24 tyg. terapii. Wykazano również redukcję w skali VAS o 3,35 pkt w zakresie ślinienia się. Zarówno opiekunowie (83,5%) jak i badacze (85,8%) wskazywali na zasadność leczenia GLI.

Wyniki badań RWE

Skala DIS

Wyniki przedstawione w publikacjach Reid 2019, Zanon 2021 oraz Ozbudak 2025 wskazują na istotną statystycznie poprawę w skali DIS względem początku badania u pacjentów stosujących GLI w każdym z uwzględnionych w badaniach okresie obserwacji: odpowiednio 11,3 tyg. $MD=-26,9$, 14,3 mies. $MD=-22,3$, i 12 tyg. $MD=-47,6$. Nie podano SD dla uzyskanych wyników.

W badaniu Reid 2019 po tygodniu leczenia GLI poprawa według skali DIS wystąpiła u 56,5% chorych. W badaniu Zanon 2021 wyniki wskazują na poprawę względem początku badania u 76,2% chorych leczonych GLI po 14,3 mies., stabilizację u 19% leczonych oraz pogorszenie u 4,8% (1 pacjent).

Skala DSFS

W badaniu Zanon 2021 wyniki w skali DSFS przedstawione dotyczące domeny częstości występowania odpowiedzi na leczenie wskazują, że u 47,6% chorych leczonych GLI zaobserwowano poprawę, natomiast u 52,4% stabilizację. W domenie dotyczącej nasilenia ślinienia poprawę odnotowano u 66,7% chorych, a stabilizację u 33,3%. Nie zaobserwowano przypadków pogorszenia się nasilenia ślinotoku.

Dane z Orriens 2025 wskazują na zmniejszenie częstości (początkowo obfity ślinotok występował u 91% pacjentów) i nasilenia ślinotoku (u 100% często lub stale przez cały dzień) po 8 tygodniach terapii GLI – do odpowiednio 35,3% i 58,8%, przy czym różnice były istotne statystycznie. U 52,9% pacjentów obserwowano redukcję o co najmniej 1 pkt w obu domenach (zmiana istotna klinicznie) oraz u 82,4% co najmniej minimalną poprawę w zakresie nasilenia i/lub częstości ślinotoku względem stanu początkowego.

Przeglądy systematyczne

W przeglądzie Bradford 2024 oceniano nieiniekcyjne środki farmakologiczne w leczeniu ślinotoku u dzieci. Włączone 6 badań (w 2 stosowano zawiesinę doustną, w 2 tabletki, w 2 nie podano metody) potwierdziło skuteczność GLI w leczeniu ślinotoku: na podstawie różnych narzędzi wynosiła od 52% do 94%.

Celem przeglądu You 2021 była analiza porównawcza leków antycholinergicznym, przy czym GLI oceniano w 7 badaniach. Wykazano redukcję ślinotoku podczas leczenia GLI w odniesieniu do różnych punktów końcowych (w 2 badaniach zastosowano mTDS). Odpowiedź na leczenie uzyskano od 52% do 95% pacjentów.

W badaniu Sridharan 2018 porównano środki farmakologiczne stosowane w leczeniu ślinotoku u dzieci i dorosłych. Razem włączono 12 badań, z czego w 3 porównywano toksynę botulinową A i GLI z PLC, w 4 toksynę botulinową B z PLC, a w jednym benzotropinę z PLC oraz toksyną botulinową A i B. Zbiórce szacunki bezpośrednich i mieszanych porównań leczenia pomiędzy interwencjami wykazały, że w podgrupie dzieci z porażeniem mózgowym GLI, benzotropina oraz toksyna botulinowa A i B wiązały się z istotną statystycznie redukcją ślinotoku względem PLC.

Wyniki przedstawione ze wszystkich badań są spójne i wskazują na korzyść ze stosowania GLI w miejsce PLC oraz na lepsze wyniki stosowania GLI w czasie względem początku badania.

Analiza bezpieczeństwa

SALIVA

Zdarzenia niepożądane

Do 84 dnia występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano u 77,3% chorych w ramieniu GLI oraz 69,8% chorych z PLC (OR=1,47 [95% CI: 0,56; 3,85], RD=0,08 [-0,11; 0,26]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla punktu końcowego ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść GLI vs PLC: 13,6% vs 2,3% (OR=6,63 [95% CI: 0,76; 57,62], RD=0,11 [0,002; 0,22]).

W okresie do 252 dni wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 86,5% pacjentów. U 16,2% chorych raportowano zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie, a u 5,4% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane

W okresie do 84 dni działania niepożądane ogółem odnotowano u 50,0% pacjentów w grupie GLI vs 34,9% PLC (OR=1,87 [0,79; 4,42], RD=0,15 [-0,05; 0,36]).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w grupie GLI należały: zaparcia (20,5%), suchość w jamie ustnej (6,8%) oraz wymioty (6,8%). W grupie PLC najczęściej zgłaszano zaparcia (16,3%), biegunkę (7,0%) oraz uczucie zmęczenia (7,0%). Działania niepożądane stanowiły najczęstszą przyczynę przerwania leczenia: 15,9% w grupie GLI vs 4,7% PLC (OR=3,88 [0,76; 19,86], RD=0,11 [-0,01; 0,24]). Dla punktu końcowego ciężkie zdarzenia niepożądane uzyskano wyniki 2,3% w grupie GLI vs 0% PLC (OR=7,22 [0,14; 364,11], RD=0,02 [-0,04; 0,08]).

W badaniu przedłużonym zaobserwowano profil bezpieczeństwa zbliżony badania głównego, przy czym w badaniu głównym zgłaszano więcej działań niepożądanych niż w fazie przedłużonej. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 51,4% pacjentów oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u 5,4%. Nie zanotowano ciężkich działań niepożądanych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaparcia (29,7%) oraz suchość w jamie ustnej (10,8%).

Przeglądy systematyczne

W publikacji Bradford 2024 najczęstsze klinicznie istotne zdarzenia niepożądane stanowiły: problemy żołądkowe (33,9%) zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (33,9%), suchość w jamie ustnej (12,0%), gorączka (7,9%), zaczerwienienie skóry (7,3%), niedrożność/zatkany nos (6,3%). Na podstawie porównania skuteczności i bezpieczeństwa, autorzy rekomendują rozważenie GLI jako leku pierwszego wyboru.

W analizie klinicznej zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- stosunkowo krótki okres obserwacji – Wnioskodawca wskazuje, iż Sialanar jest wskazany do krótkookresowego stosowania, mimo to nieznane jest jego działania w przypadku terapii sekwencyjnej – według ekspertów prawdopodobne jest, iż pacjenci będą wielokrotnie stosować leczenie GLI, nawet rozpoczynać kilka razy w ciągu roku;
- w badaniu SALIVA większość pacjentów stosowała fizjoterapię (ok. 75%). Obecnie w Polsce leczenie wspomagające nie jest dostępne, co wiąże się z różnicą pomiędzy populacjami w badaniu i w praktyce rzeczywistej w Polsce;
- w części badań włączano również pacjentów z umiarkowanym ślinotokiem, a zatem grupa badana nie odzwierciedlała dokładnie populacji wnioskowanej;
- wyniki przedstawiono przy pomocy skal subiektywnych – nie przedstawiono powodu dla których nie wykorzystano innych skal;
- w SALIVA odnotowano wyższą wartość początkową w skali DIS u pacjentów z grupy PLC – może to wskazywać na większe nasilenie choroby;
- przedstawione badania cechowały się stosunkowo niską liczebnością pacjentów.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ +pacjent). Uwzględniono koszty: leku (GLI), monitorowania i leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Sialanar (bromek glikopironium) w miejsce braku leczenia (placebo) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania GLI vs PLC wyniósł: w perspektywie NFZ 236 569,85 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS oraz w perspektywie wspólnej 237 002,55 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ: [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS,
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy w jednokierunkowej analizie wrażliwości, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem GLI w miejsce braku leczenia (PLC), a zarazem na zmianę wnioskowania z AE Wnioskodawcy (tj. oszacowana wartość ICUR przekraczała wysokość progu opłacalności) miało uwzględnienie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny uwzględniający:

⁴ 244 821 PLN/QALY

Zgodnie z oszacowaniami

Wnioskodawcy zmianę wnioskowania uzyskano

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę, biorąc pod uwagę 52-tygodniowy horyzont czasowy, są:

- przyjęcie założenia, że (do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji), które zgodnie z opiniami ekspertów nie utrzymuje się po zaprzestaniu terapii (dr n. med. Łukasz Przysło, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Mechanizm działania glikopironium jest czysto objawowy, brak efektu carry-over, brak danych naukowych do oczekiwania na utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Glikopironium cechuje bardzo krótki okres półtrwania a efekt farmakologiczny zwykle ustępuje w ciągu 12-24 godzin od ostatniej dawki”; prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Nie ma przekonujących danych, że odpowiedź utrzymuje się dłużej po odstawieniu leku w sposób klinicznie stabilny i przewidywalny. (...) Po odstawieniu efekt będzie zwykle zanikał w ciągu dni do tygodni, nie utrzymuje się długotrwale”);
- , podczas gdy zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dr. n. med. Łukasza Przysło, typowy cykl obejmuje 4 tygodnie wysycenia i dalej do 8 tygodni podtrzymania (84 dni) i dla większości pacjentów można przyjąć średnio 2-3 cykle leczenia w roku;
- maksymalny czas leczenia lekiem Sialanar w ;
- długość leczenia pacjentów , podczas gdy pacjenci w badaniu SALIVA przyjmowali Sialanar do końca dostępnego okresu obserwacji.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że bardziej prawdopodobny niż wariant podstawowy będzie wariant analizy wrażliwości zakładający 36-tygodniowy horyzont czasowy, w którym ICUR jest większy niż próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (perspektywa NFZ: ; perspektywa wspólna:).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie obejmowało:

Wyniki analizy wpływu na budżet z zaproponowanym RSS wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej na wykazie A1 z ryczałtową odpłatnością pacjenta będzie generować:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego z RSS:

- wzrost wydatków z perspektywy wspólnej:

Ankietowani przez Agencję Ekspertów wskazują na wyższe odsetki pacjentów, którzy będą stosować leczenie GLI (od 60 do 80%). Wskazują również na bezpieczeństwo w przewlekłym stosowaniu glikopironium, a tym samym na możliwość stosowania przez ok. 70 – 100% pacjentów kolejnych cykli leczenia.

Mając na względzie powyższe informacje przekazane przez Ekspertów wydaje się, iż wyniki w analizie podstawowej mogą być niedoszacowane. Należy również wskazać, iż ze zwiększeniem wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego (z uwzględnieniem RSS, w perspektywie NFZ).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy wrażliwości oraz testowanie przez Wnioskodawcę paramentów najbardziej wpływających na AWB odstąpiono od obliczeń własnych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, ZIN 2019, G-BA 2018, SMC 2017). Dodatkowo, odnaleziono 1 rekomendację negatywną (CADTH 2020), odnoszącą się do leku Cuvposa (bromek glikopironium). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę w skuteczności nad placebo oraz fakt, że aktualnie nie ma innego leczenia farmakologicznego zarejestrowanego do zastosowania w ocenianej grupie pacjentów. W negatywnej rekomendacji CADTH z 2020 roku, dotyczącej stosowania leku Cuvposa zawierającego bromek glikopironium w leczeniu przewlekłego, ciężkiego ślinienia u pacjentów w wieku od 3 do 18 lat z chorobami neurologicznymi wskazano m.in., że: dostępne było tylko jedno badanie fazy III porównujące glikopirołan z placebo (wyniki sugerowały zmniejszenie ślinienia mierzone zmodyfikowaną skalą oceny (mTDS), jednak skala ta jest subiektywna i niewalidowana oraz brak jest danych o minimalnej istotnej klinicznie zmianie; brak porównań z innymi terapiami stosowanymi w Kanadzie; duża liczba działań niepożądanych oraz to, że badanie trwało tylko 8 tygodni.

Uwagi dodatkowe

Eksperti (dr n med. Łukasz Przysło oraz prof. dr hab. Justyna Paprocka) wskazali na możliwość nadużyć związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii poprzez zastosowanie leku u dzieci z łagodnym bądź umiarkowanym ślinotokiem. W celu uniknięcia niewłaściwego zastosowania należy rozważyć preskrypcje Rpz z kontrolowaną gospodarką lekiem w celu minimalizacji możliwości nadużyć związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Sialanar (bromek glikopironium), roztwór doustny, 320 µg/ml, 1 butelka 250 ml, 1 strzyk. 8 ml, GTIN: 05060506950136
Kod ATC	A03AB02
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Glikopironium to lek przeciwmuskarynowy będący czwartorzędowym związkiem amoniowym, którego działanie obwodowe jest podobne do działania atropiny. Leki przeciwmuskarynowe są kompetycyjnymi inhibitorami działania acetylocholiny w miejscach wiązania receptorów muskarynowych narządów efektorowych autonomicznego układu nerwowego unerwionych przez układ przywspółczulny (zazwojowe neurony cholinergiczne). Ponadto leki te hamują działanie acetylocholiny w mięśniach gładkich bez unerwienia cholinergicznego.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 15.09.2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.
Status leku sierocznego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Sialanar

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.tripdatabase.com
- wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej www.google.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.03.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 15.09.2016 r.

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, że leczenie jakie stosuje się w populacji pediatrycznej ze ślinotokiem to:

- glikopironium (NHSEOE 2026, NHSGGC 2025, NHS 2024, AACPDM 2019, AWMF 2019) – większość rekomendacji wskazuje wprost na lek Sialanar (NHSEOE 2026, NHSGGC 2025, NHS 2024),
- triheksyfenidyl (NHSEOE 2026, NHSGGC 2025, NHS 2024),
- hioscyna (NHSEOE 2026, NHSGGC 2025, NHS 2024, AACPDM 2019, AWMF 2019),
- ipratropium (NHSEOE 2026),
- benzheksol (AACPDM 2019),
- benztropin (AACPDM 2019),
- atropina i jej pochodne (AWMF 2019).

Wytyczny wskazują, że jedynym lekiem zarejestrowanym w objawowym leczeniu ślinotoku w populacji pediatrycznej jest Sialanar.

W odnalezionych dokumentach leczenie polegające na wstrzyknięciach toksyny botulinowej do ślinianek lub interwencji chirurgicznej wymieniane jest głównie jako leczenie po niepowodzeniu farmakoterapii (NHSEOE 2026, NHS 2024, AACPD 2019).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NHSEOE 2026 (Anglia)	Wytyczne dotyczące postępowania w ślinotoku. Leczenie farmakologiczne (rozpatrywane jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ślinotokiem): glikopironium (lek pierwszej linii: Sialanar): lek zarejestrowany dla dzieci ≥ 3 r.ż. z przewlekłym ślinotokiem; - trihexyfenidyl: przydatny przy dystonii/dyskinezji; - plastry z hioscyną: łatwa podaż, ale działania niepożądane: senność, zawroty głowy, reakcje skórne; - ipratropium (wziewnie lub podjęzykowo w przypadkach łagodnego ślinotoku): działa krótko; zwykle stosowany doraźnie. Jeśli leczenie nie przynosi efektu lub działania niepożądane są nasilone: - toksyna botulinowa typu A do ślinianek; - próba podania alternatywnych leków; - konsultacja chirurgiczna – zabiegi zmniejszające wydzielanie śliny lub przepływ. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u>
NHSGGC 2025 (Szkocja)	Ślinotok u dzieci. Leczenie farmakologiczne: glikopironium (lek pierwszego wyboru: Sialanar); zarejestrowany dla dzieci ≥ 3 r.ż. z zaburzeniami neurologicznymi; mniej działań ogólnoustrojowych; - plastry z hioscyną (off-label): mogą powodować podrażnienia skóry (przerwać); działanie może być nierówne; - trihexyfenidyl: podawany dwa razy dziennie, skuteczny zwłaszcza u dzieci z dystonią / wzmożonym napięciem; często dobrze tolerowany. W wytycznych opisano również: - stosowanie toksyny botulinowej wstrzykiwanej do ślinianek: działa u ok. $\frac{2}{3}$ pacjentów, efekt utrzymuje się przez 3–4 miesiące; możliwe przejściowe zaburzenia połykania (10–15%). Najlepsi kandydaci to dzieci karmione przez gastrostomię; - leczenie chirurgiczne. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u>
NHS 2024 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące leczenia ślinotoku u dzieci i młodzieży z przewlekłymi chorobami neurologicznymi. Leczenie farmakologiczne ciężkiego ślinotoku: bromek glikopironium (taki jak: Sialanar); - plastry z hioscyną (off-label); - trihexyfenidyl (tylko dla dzieci z dyskinetycznym mózgowym porażeniem dziecięcym). W wytycznych wskazano również: - rozważenie zastosowania wstrzyknięć toksyny botulinowej typu A lub leczenia chirurgicznego w przypadku pacjentów z ciężkimi ślinotokiem, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne lub ich stosowanie powoduje nieakceptowalne działania niepożądane. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u>
AACPDM 2019 (USA)	Ślinotok - ścieżki terapeutyczne stosowane u dzieci i młodych dorosłych z mózgowym porażeniem dziecięcym. Leczenie farmakologiczne: - leki antycholinergiczne hamujące wydzielanie śliny: najczęściej stosuje się glikopironium, skopolaminę (hioscynę), benzheksol i benztropin. Choć są skuteczne, mogą powodować działania niepożądane, takie jak: nadmierne zagęszczenie wydzieliny, zatrzymanie moczu, zaparcia, bóle głowy, niewyraźne widzenie oraz zaburzenia zachowania; - iniekcje toksyny botulinowej do ślinianek podżuchwowych +/- przyusznych: jest stosowane zwykle po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami antycholinergicznymi. Najczęściej stosowana jest toksyna botulinowa typu A. Działania niepożądane obejmują: podrażnienie i ból w miejscu wstrzyknięcia, krwawkę, suchość w ustach, zagęszczenie wydzieliny oraz trudności w żuciu i połykaniu związane z dyfuzją toksyny do otaczających mięśni, co może zwiększać ryzyko aspiracji. W dokumencie wskazano, że interwencje chirurgiczne zwykle są zarezerwowane dla pacjentów z intensywnym, uporczywym ślinieniem przednim, utrzymującym się objawami mimo maksymalnego leczenia zachowawczego lub farmakologicznego oraz dla pacjentów z tylnym ślinieniem skutkującym przewlekłą aspiracją i/lub nawracającymi infekcjami układu oddechowego. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AWMF 2019 (Niemcy)	Ślinotok – aktualizacja niemieckich wytycznych S2k. Leczenie farmakologiczne - Wśród dzieci i młodzieży ze ślinotokiem rekomenduje się zastosowanie bromku glikopironium. Zaletą tego leku jest możliwość precyzyjnego dostosowania dawki. Wadę stanowi natomiast konieczność regularnego stosowania w celu uzyskania efektu terapeutycznego. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznych, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ślinotoku w populacji pediatrycznej jest lek Sialanar; - Można rozważyć zastosowanie skopolaminy w postaci przezskórnej lub roztworu wodnego, przyjmowanego doustnie lub za pośrednictwem PEG; - Atropina i jej pochodne należą do leków często stosowanych przy ślinotoku, mimo niewielkiej liczby badań wykazujących ich skuteczność; - U dzieci i młodzieży ze ślinotokiem można rozważyć zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej A, której skuteczność utrzymuje się przez 10-14 tygodni. Wadą tej opcji terapeutycznej jest trudność w dostosowaniu dawki w celu osiągnięcia odpowiedniej skuteczności u poszczególnych chorych. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
Brak leczenia	TAK	Bromek glikopironium jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, pozostałe leki stosowane są off-label. Zgodnie z [redacted]	Analitycy Agencji przyjmują takie założenie za zasadne.

Wnioskodawca w APD zestawiał w tabeli leki wymieniane w wytycznych klinicznych jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej. Terapie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu.

Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka wskazuje na możliwe terapie off-label jak przezskórna hioscyna (15% pacjentów) czy też toksyna botulinowa (12%) i leczenie chirurgiczne (2-3%). Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego dr n. med. Łukasza Przysło w Polsce w powszechnej praktyce nie jest stosowane aktywne leczenie. Mimo to, ekspert wymienia dostępne w Polsce metody off-label: amitryptylina, atropina w kroplach ocznych, skopolamina (inaczej hioscyna) w czopkach doodbytniczych, toksyna botulinowa typu A (druga linia leczenia), przy czym nie podano odsetka pacjentów stosujących te terapie. Pozostałe wskazane interwencje: plastry TTS ze skopolaminą, benztropina i triheksyfenidyl dostępne są dla pacjentów jedynie w ramach importu docelowego. Jako trzecią linię ekspert wskazał leczenie chirurgiczne.

W związku z tym, iż przedstawione przez ekspertów interwencje stanowią w większości opcje nierefundowane, sprowadzane w ramach importu docelowego (a zatem dla niewielkiej grupy pacjentów) lub stosowane po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego (stosowane w dalszych liniach terapii) wskazuje to na brak powszechnej refundacji innych opcji terapeutycznych. W związku z tym uznano wskazany przez Wnioskodawcę brak leczenia jako jedyny komparator dla bromku glikopironium.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym. W przypadku nieodnalezienia 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.	Brak uwag.
Interwencja	Bromek glikopironium stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	• brak leczenia; • dowolny komparator (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania RCT z dowolnym komparatorem w celu przeprowadzenia porównania pośredniego); • brak komparatora (w przypadku badań jednoramiennych).	Niezgodne z założeniami.	Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z placebo. Patrz też rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	• odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).	• punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	Brak uwag.
Typ badań	• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	• przeglądy niesystematyczne; • opisy przypadków; • opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	• publikacje pełnotekstowe; • publikacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje w innych językach niż polski i angielski.	Brak uwag.

4.1.1.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 2 badania pierwotne z randomizacją porównujące bezpieczeństwo i skuteczność GLI z placebo: badania SALIVA, Zeller 2012a;
- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo GLI z komparatorem HIO: badanie Parr 2017;
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania GLI: badanie Zeller 2012b;
- 4 badania obserwacyjne Ozbudak 2025, Orriens 2025 badania Zanon 2021 oraz Reid 2019 (w ramach AKL wykorzystano ramię GLI).

Do analizy wnioskodawcy włączono także 3 spełniające kryteria populacji i interwencji przeglądy systematyczne: Bradford 2024, You 2021 oraz Sridharan 2018.

Pacjenci stosowali lek Sialanar jedynie w badaniu SALIVA, natomiast w pozostałych były to inne produkty (takie jak Cuvposa, Seebri Breezhaler) lub nie podano nazwy leku. Jednakże w raporcie EMA EPAR 2016 porównano biodostępność/biorównoważność produktów leczniczych Sialanar i Cuvposa i uznano za zasadne wykorzystanie produktu Cuvposa do oznaczenia optymalnej dawki leku Sialanar. Opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów w ramach pracy nad AWA OT.423.0.17.2023 również wskazują na zasadność wykorzystania badań dla leku referencyjnego Cuvposa.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SALIVA <i>Fayoux 2024</i> (publikacja wyników z fazy przedłużonej <i>Favoux 2025</i>) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Proveca Ltd</i>	Wieloośrodkowe badanie (13 ośrodków we Francji), z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1. Faza randomizowana była podwójnie zaślepią, następnie po 3 miesiącach pacjenci byli włączani do niezaślepionej fazy przedłużonej trwającej 6 mies. (wszyscy otrzymywali GLI). <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Interwencje:</u> • doustny roztwór GLI o stężeniu 320 µg/kg dawkowany zgodnie z ChPL, 3 razy dziennie, w dawkach zwiększanych co 7 dni: – dawka poziom 1: ~12,8 µg/kg; – dawka poziom 2: ~25,6 µg/kg; – dawka poziom 3: ~38,4 µg/kg; – dawka poziom 4: ~51,2 µg/kg; – dawka poziom 5: ~64,0 µg/kg. • doustny roztwór placebo, wyglądający tak samo jak interwencja badana oraz podawany z taką samą częstotścią. <u>Leczenie wspomagające:</u> 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	<u>Kryteria włączenia:</u> • 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 niefarmakologicznego (np. rehabilitacja, stymulacja wewnątrzustna, ćwiczenia mięśni twarzy). <u>Kryteria wykluczenia:</u> • 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. <u>Liczba pacjentów</u> • GLI: 44; • PLC: 43. Faza przedłużona • GLI: 37; • PLC: 37.	<u>Punkty końcowe oceniane w badaniu:</u> • ocena skuteczności na podstawie skali DIS; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	niewystarczającą skuteczność terapii.		
Parr 2017 ISRCTN75287237 (Parr 2017, Parr 2014) <u>Źródło finansowania:</u> The Castang Foundation; WellChild; The British Academy of Childhood Disability (Polani Fund), The Children's Foundation.	Wieloośrodkowe (15 ośrodków) badanie, pojedynczo zaślepione, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni. <u>Interwencje:</u> • hioscyna (HIO: w postaci plastra umieszczanego pod uchem) w schemacie: – tydzień 1: ¼ plastra; – tydzień 2: ½; – tydzień 3: ¾ plastra; – tydzień 4: cały plaster. • bromek glikopironium* [GLI: podawany doustnie/przez rurkę do karmienia; 3 razy na dobę w maksymalnej dawce 2 mg] w schemacie: – tydzień 1: 40 µg/kg; – tydzień 2: 60 µg/kg; – tydzień 3: 80 µg/kg; – tydzień 4: 100 µg/kg.	<u>Kryteria włączenia:</u> • dzieci z zaburzeniami neurologicznymi (w tym z dziecięcym porażeniem mózgowym); • wiek >35 mies. do <16 r.ż.; • waga ≥10 kg; • brak objawów postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych; • brak wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych, mających na celu zmniejszenie ślinienia się w wywiadzie; • brak przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z leków; <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wycofanie zgody na udział w badaniu; • interwencje medyczne lub chirurgiczne, związane z nadmiernym ślinieniem się w wywiadzie; • choroby, dla których przeciwwskazane jest stosowanie leków uwzględnionych w badaniu; • uczestnictwo w badaniach klinicznych dla innych leków, które mogą bezpośrednio wpływać na proces ślinienia lub wchodzić w interakcje z lekami, stosowanymi w terapii ślinienia; • ciąża. <u>Liczba pacjentów</u> • HIO: 49; • GLI: 41.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • wynik w skali DIS. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • wynik w skali DSFS; • wynik kwestionariusza TSQM; • bezpieczeństwo terapii.
Zeller 2012a NCT00425087 (Zeller 2012) NCT00425087 <u>Źródło finansowania:</u> Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;	Wieloośrodkowe (10 ośrodków) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z randomizacją w stosunku 1:1. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni. <u>Interwencje:</u> • GLI* (3 x dziennie) w schematach do osiągnięcia dawki tolerowanej: – 0,02 mg/kg; – 0,04 mg/kg; – 0,06 mg/kg; – 0,08 mg/kg; – 0,1 mg/kg; • PLC (3 x dziennie).	<u>Kryteria włączenia:</u> • waga ≥ 12,2 kg; • wcześniej zdiagnozowane mózgowe porażenie dziecięce, upośledzenie umysłowe lub inny stan neurologiczny związany z uciążliwym ślinieniem się; • negatywny wynik testu ciążowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • 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	<u>Pierwszorzędowy:</u> • wynik w skali mTDS (zmiana o ≥3 punkty). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • średnia zmiana wyniku w skali mTDS; • ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; • bezpieczeństwo terapii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		antycholinergicznnej lub leczenia lekiem badanym. <u>Liczba pacjentów:</u> - GLI: 19; - PLC: 17.	
Zeller 2012b (Zeller 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Shionogi Inc, ResearchPoint, a Shionogi company;	Wieloośrodkowe (28 ośrodków), jednoramienne badanie, otwarte; <u>Typ hipotezy:</u> n/d. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie. <u>Interwencje:</u> - GLI (3x dziennie) w postaci doustnego roztworu w stężeniu 1 mg/5 ml: – dawka początkowa 0,02mg/kg do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej (nie większej niż 3mg/dobę).	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci z porażeniem mózgowym i innymi zaburzeniami neurologicznymi; - wiek 3-18 r.ż.; - waga $\geq 12,3$ kg; - pisemna zgoda, podpisana przez rodzica, prawnie akceptowanego opiekuna lub przez chorego w odpowiednim wieku, jeśli pozwalał na to ich stan świadomości umysłowej; - zgoda na stosowanie antykoncepcji wśród chorych w wieku reprodukcyjnym; - negatywny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego i w 8 tyg. obserwacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie GLI w płynie w ciągu ostatnich 24 godzin od rozpoczęcia badania; - stosowanie przeciwwskazanych w protokole leków w ciągu pięciu okresów półtrwania tych leków w osoczu przed rozpoczęciem badania; - stosowanie toksyny botulinowej w ciągu ostatnich 10 miesięcy od rozpoczęcia badania, protez/innych urządzeń, 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; - przeciwwskazania w wywiadzie do stosowania terapii antycholinergicznnej; - ciąża lub karmienie piersią; - uczestniczenie w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 30 dni od przystąpienia do badania; - źle kontrolowane napady, niedrożność jelit, istotne klinicznie upośledzenie wątroby lub nerek w wywiadzie. <u>Liczba pacjentów:</u> - GLI: 137	<u>Pierwszorzędowy:</u> - wynik w skali mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - średnia zmiana wyniku w skali VAS; - ocena leczenia w opinii badaczy oraz rodziców/opiekunów; - bezpieczeństwo terapii.

* nie podano nazwy leku, jedynie stwierdzono, iż stosowano substancję GLI

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 22.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Skale nasilenia ślinotoku wykorzystane w badaniach włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Skala	Definicja																				
mTDS	Tabela 8. <table><tr><th>Wynik</th><th>Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia</th></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	Wynik	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia																		
	Wynik	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia																			
DIS	W CIĄGU OSTATNIEGO TYGODNIA 1. Jak często Twoje dziecko śliniło się? Wcale12345678910Ciągle 2. Jaka była intensywność ślinienia? Sucho12345678910Obfite ślinienie 3. Ile razy dziennie trzeba było zmieniać śliniaki lub ubranka z powodu ślinienia się? Raz lub wcale1234567891010 lub więcej 4. Jak bardzo nieprzyjemny był zapach śliny u Twojego dziecka? Nie był nieprzyjemny12345678910Bardzo nieprzyjemny 5. Jak duże podrażnienia skóry miało Twoje dziecko z powodu ślinienia się? Wcale12345678910Bardzo duże 6. Jak często usta dziecka wymagały wycierania? Wcale12345678910Przez cały czas 7. Jak bardzo dziecko było zakłopotane z powodu swojego ślinienia? Wcale12345678910Było bardzo zakłopotane 8. Jak często trzeba wycierać ślinę z przedmiotów domowych, np. zabawek, mebli, komputerów? Wcale12345678910Ciągle 9. W jakim stopniu ślinienie się dziecka wpłynęło na jego życie? Wcale12345678910W znacznym stopniu 10. W jakim stopniu ślinienie Twojego dziecka wpłynęło na życie Twoje i Twojej rodziny? Wcale12345678910W znacznym stopniu W ramach skali DIS opiekunowie pacjentów oceniali każde pytanie w skali od 1-10 pkt. stosując numeryczną skalę oceny (NRS) lub wizualną skalę analogową (VAS). Opracowanie wnioskodawcy na podstawie publikacji Zanon 2021																				
	DSFS	Tabela 9. Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia - DSFS <table><tr><th colspan="2">DSFS</th></tr><tr><th>Nasilenie</th><th>Częstotliwość</th></tr><tr><td>1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy</td><td>1 – Brak ślinienia się</td></tr></table>	DSFS		Nasilenie	Częstotliwość	1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy	1 – Brak ślinienia się													
		DSFS																			
		Nasilenie	Częstotliwość																		
	1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy	1 – Brak ślinienia się																			

	2 – Łagodne ślinienie się, tylko wargi mokre 3 – Umiarkowane - ślina dociera do warg i brody 4 – Poważne - ślina spływa po brodzie i na ubranie 5 – Obfite - ślina spływa z ciała na przedmioty (meble, książki)	2 – Sporadycznie ślini się 3 – Często się ślini 4 – Stałe ślinienie się
	Wyniki w skali w zakresie 2-9, przy czym redukcja o co najmniej 1 punkt w obu domenach DSFS, została uznana za istotną klinicznie. Opracowanie Wnioskodawcy na podstawie publikacji Zanon 2021, Orriens 2025. 	
TSQM	W ramach kwestionariusza TSQM oceniane były skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda i ogólne zadowolenie pacjentów w skali 0-100 punktów. Wyższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia. Minimalna klinicznie istotna różnica wyniku według DIS została oszacowana na 12,5 punktu (Reid 2019) lub 13,6 punktu (Fayoux 2024).	

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazach PubMed oraz Cochrane Library dnia 28.04.2026 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę.

Główne ograniczenia badań wg Wnioskodawcy:

Większość badań w analizie cechuje się krótszym okresem obserwacji, nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zgodnie z ChPL Sialanar bromek glikopironium zalecany jest do stosowania krótkookresowego.

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.

32,1% chorych uczestniczących w badaniu Zeller 2012b miało umiarkowany ślinotok, podgrupa ta nie spełniała kryterium populacji określonego w ChPL Sialanar. Wyniki z ww. badania zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ u większości chorych uczestniczących w badaniu występował ślinotok o nasileniu ciężkim do obfitego. Ponadto w badaniu przedstawiono wyniki dla dłuższego 24-tygodniowego okresu obserwacji.

W 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). Wyniki badań SALIVA oraz Orriens 2025 są spójne z danymi dotyczącymi innych postaci bromku glikopironium.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Istotnym ograniczeniem badania SALIVA była możliwość stosowania fizjoterapii przez uczestników badania (fizjoterapię stosowało 74,7% badanych), przy czym należy także zwrócić uwagę na różnice w odsetkach pacjentów stosujących leczenie wspomagające. Odpowiednio w ramieniu GLI vs PLC 33% vs 41% pacjentów stosowało fizjoterapię oromotoryczną, 82% vs 72% terapię logopedyczną oraz 39% vs 31% – stymulację sensoryczną. Mając na uwadze przedstawione przez Wnioskodawcę

włączona do badania różni się od populacji docelowej, a wnioskowanie na podstawie ww. badania wiąże się z niepewnością.

Ograniczeniem przedstawionych badań jest wykorzystanie subiektywnych skal oceny nasilenia ślinotoku. Nie wskazano powodu wykorzystania wyłącznie subiektywnych skal w przeprowadzonych badaniach.

Uwagę zwraca fakt, iż u pacjentów w ramieniu PLC (po 12 tyg. PLC → GLI) odnotowano nominalnie wyższą wyjściową wartość w skali DIS, co wskazuje na potencjalnie większe nasilenie choroby w tym ramieniu. Wnioskodawca nie odniósł się do tego faktu w ramach AKL, natomiast autorzy publikacji Fayoux 2024 wskazali jedynie, iż wartości te były podobne w obu grupach (bez oceny czy różnice były istotne statystycznie).

W badaniu Parr 2017 włączonym do AKL Wnioskodawcy jako komparator dla GLI uwzględniony był HIO w postaci plastra przyklejanego pod uchem, który nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej. W związku z tym badanie nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Ograniczeniem badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy jest stosunkowo niska liczebność pacjentów włączonych do badań.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Głównym ograniczeniem AKL Wnioskodawcy jest brak przedstawienia parametrów względnych umożliwiających porównanie GLI z PLC na podstawie badania SALIVA. Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił jedynie wyniki cząstkowe dla obu interwencji, natomiast brak przedstawienia parametrów względnych tłumaczył zakresem opublikowanych wyników w publikacji Fayoux 2024 dotyczącej badania SALIVA, gdzie nie przedstawiono przedziałów ufności dla porównań między grupami. Zdaniem analityków Agencji, w przypadku, gdy badanie dotyczy ocenianej technologii, brak raportowania w publikacji parametrów względnych nie zwalnia Wnioskodawcy z obowiązku oszacowania wielkości efektu pomiędzy porównywanymi ramionami; ograniczenie się wyłącznie do deklaracji istotności statystycznej różnic należy uznać za niewystarczające z perspektywy oceny porównawczej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

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

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

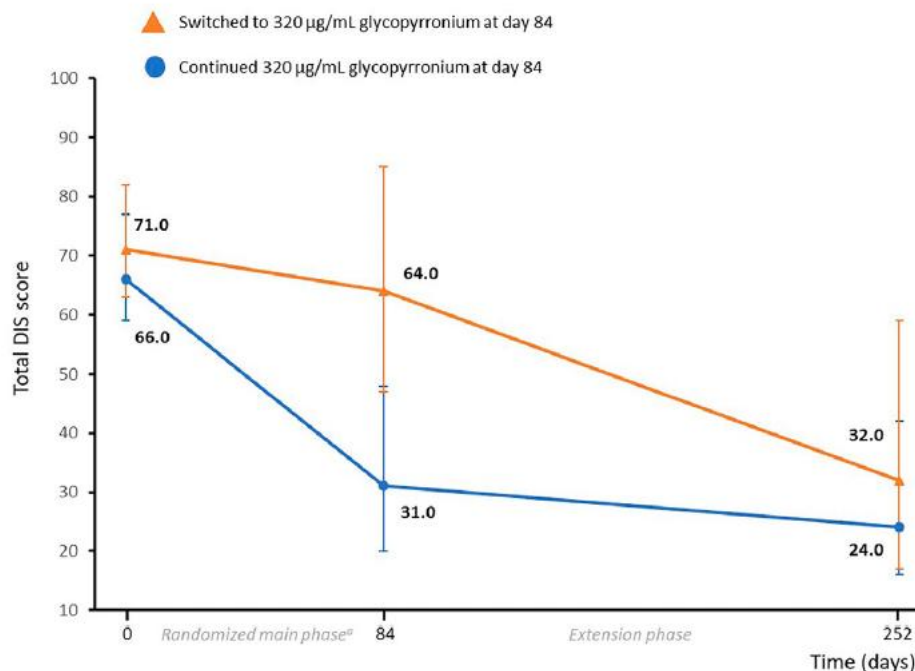
SALIVA

Skala DIS

Wyniki w skali DIS (ang. Drooling Impact Scale) wskazują na istotną statystycznie różnicę względem wartości początkowej ($p<0,01$ – wskazane przez autorów publikacji, zastosowano nieparametryczny test U Manna–Whitneya), zarówno po 4 jak i 12 tygodniach obserwacji.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności GLI w postaci średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych (SALIVA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI		PLC		p
		Mediana (Q1, Q3)	N	Mediana (Q1, Q3)	N	
Zmiana względem wartości początkowej w skali DIS [pkt]	4 tyg.	-25 (-43; -0,5)	44	-2 (-21; 1)	43	$p<0,01$
	12 tyg.	-29,5 (-44,5; 0)	44	-1 (-16; 5)	43	$p<0,001$



Rysunek 1. Wyniki w skali DIS w badaniu SALIVA (Fayoux 2025)

Na poniższej rycinie przedstawiono wyniki w skali DIS ocenione na początku badania oraz po 84 i 252 dniach. Wyniki przedstawione na wykresie wskazują na poprawę wyników zdrowotnych. W otwartej fazie przedłużonej badania zaobserwowano dalszy spadek wyników w skali DIS dla pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie GLI, jak również trend spadkowy u pacjentów PLC → GLI.

Odpowiedź na leczenie w skali DIS

Wnioskodawca w AKL podał jedynie odsetki pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg 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 istotnie statystycznie również po uwzględnieniu wartości początkowej w skali DIS ($p < 0,01$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

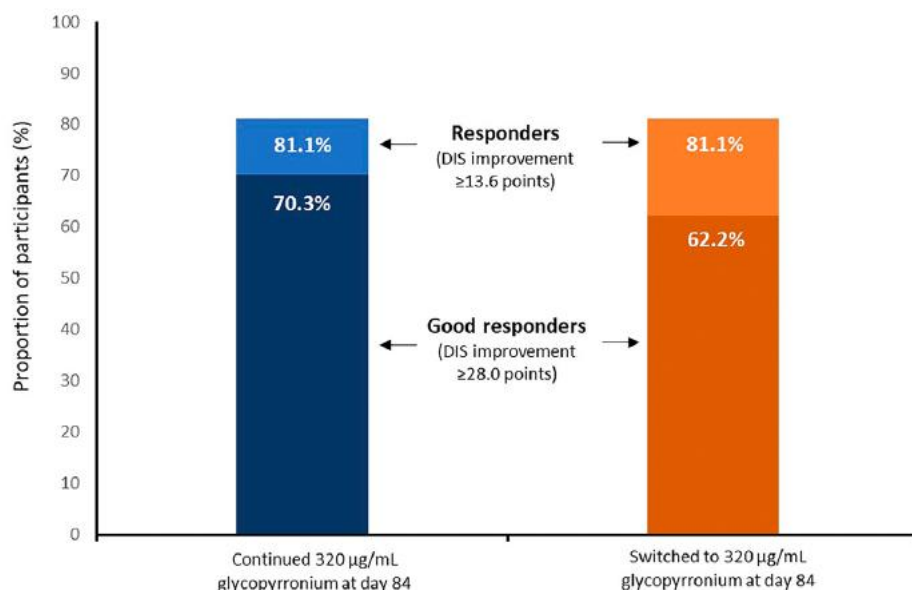
Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI		PLC		RR*
		n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie	4 tyg	27 (61,4)	44	12 (27,9)	43	2,20 (95% CI: 1,29; 3,75)
	12 tyg	28 (63,6)	44	15 (34,9)	43	1,82 (95% CI: 1,15; 2,91)
Dobra odpowiedź na leczenie	4 tyg	20 (45,5)	44	8 (18,6)	43	2,44 (95% CI: 1,21; 4,94)
	12 tyg	23 (52,3)	44	7 (16,3)	43	3,21 (95% CI: 1,54; 6,69)

* oszacowania analityków Agencji

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wskazują na zwiększenie odsetka pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie oraz dobrą odpowiedź na leczenie względem obserwacji w 12. tyg. badania. U około 80% 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.

Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS – faza przedłużona

Punkt końcowy		Okres obserwacji	GLI		PLC → GLI	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie	Względem wartości początkowych	252. dzień	30 (81,1)	37	30 (81,1)	37
	Względem 84. dnia		8 (21,6)	37	22 (59,5)	37
Dobra odpowiedź na leczenie	Względem wartości początkowych		26 (70,3)	37	23 (62,2)	37
	Względem 84. dnia		1 (2,7)	37	14 (37,8)	37

**Rysunek 2. Odsetek chorych z odpowiedzią i dobrą odpowiedzią w 252. dniu – faza przedłużona badania SALIVA (Fayoux 2025)**Ocena jakości życia

W ramach skali DIS 2 z 10 pytań dotyczą oceny jakości życia (pytanie 9. – wpływ na jakość życia chorego; pytanie 10. – wpływ na jakość życia rodziny). W grupie chorych otrzymujących GLI zaobserwowano istotną poprawę w wyniku dotyczącym pytania związanego z jakością życia dziecka, mediana zmiany wyniosła 3 punkty w 28. oraz 84. dniu względem wartości początkowej wynoszącej 8 punktów w obu grupach. W grupie PLC 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. Autorzy badania wskazali na istotną statystycznie różnicę między grupami (w celu jej wykazania zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya). Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) względem wartości początkowej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI		PLC	
		Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DIS – pytanie 9 (wpływ na jakość życia chorego) [pkt]	28. dzień	-3 (-5; 0)	44	0 (-2; 0)	43
	84. dzień	-3 (-5; 0)	44	0 (-3; 0)	43
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DIS – pytanie 10 (wpływ na jakość życia rodziny chorego) [pkt]	28. dzień	-2 (-6,5; 0)	44	-1 (-3; 0)	43
	84. dzień	-2,5 (-7; 0)	44	0 (-2; 0)	43

W przedłużeniu badania zaobserwowano, że dla pytania 9 w skali DIS dotyczącego wpływu ślinienia na życie dziecka, kontynuacja leczenia GLI doprowadziła do 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.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 14. Mediana zmiany wyniku w skali DIS (pytanie 9 i 10) względem wartości początkowej – faza przedłużona

Punkt końcowy		Okres obserwacji	GLI		PLC → GLI	
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DIS – pytanie 9 (wpływ na jakość życia chorego) [pkt]	Względem wartości początkowych	252. dzień.	-4,0 (-7,0; -1,0)*	33	-4,0 (-7,0; 0)*	32
	Względem 84. dnia		0 (-1,0; 0)**	33	-1,0 (-5,0; 0)*	32
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DIS – pytanie 10 (wpływ na jakość życia rodziny chorego) [pkt]	Względem wartości początkowych		-5,0 (-7,0; -2,0)*	33	-3,0 (-6,0; 0)*	32
	Względem 84. dnia		0 (-1,0; 0)^	33	-2,0 (-5,0; 0)*	32

*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 ($p = 0,121$)

Badanie Parr 2017

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

Skala DIS

Wyniki w 4, jak i 12 tyg. obserwacji wskazują na istotną statystycznie różnicę w poprawie (zgodnie z p-wartością określoną przez autorów publikacji Parr) w średnim wyniku skali DIS względem wartości początkowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności GLI w postaci średniego wyniku w skali DIS względem wartości początkowych (Parr 2017)

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

Skala DSFS

W badaniu Parr 2017 stwierdzono redukcję średniego wyniku w skali DSFS (Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia, ang. *Drooling Severity and Frequency Scale*) w 4 oraz w 12 tyg. okresie obserwacji. Autorzy publikacji wskazali, iż wynik jest istotny statystycznie.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności GLI w postaci średniego wyniku w skali DSFS względem wartości początkowych (Parr 2017)

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

Kwestionariusz TSQM

Wyższy wynik w skali kwestionariusza TSQM świadczy o większej skuteczności leczenia. Czas obserwacji wynosił 4 tygodnie. W ramach oceny skuteczności i ogólnego zadowolenia wynik wynosił około 86 pkt, w ocenie wygody stosowania terapii 85 punktów, natomiast w ramach oceny zdarzeń niepożądanych zaobserwowano średni wynik wynoszący 98 punktów.

Tabela 17. Wyniki kwestionariusza TSQM w postaci średnich wyników w okresie obserwacji 4 tyg. (Parr 2017)

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

Badanie Zeller 2012aSkala mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty w skali)

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

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

Tabela 18. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS (Zeller 2012a)

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

Skala mTDS (średnia zmiana wyniku w skali)

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

Tabela 19. Średnia zmiana w skali mTDS w okresie obserwacji 8 tyg. (Zeller 2012a)

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

Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców i badaczy

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

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

Tabela 20. Ocena leczenia w opinii opiekuna i badaczy w okresie obserwacji 8 tyg. (Zeller 2012a)

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

Badanie Zeller 2012bSkala mTDS (zmiana o ≥ 3 punkty w skali)

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

Tabela 21. Zmiana o ≥ 3 punkty w skali mTDS (Zeller 2012b)

Okres obserwacji	Populacja	GLI	
		n (%)	N
4 tyg.	ITT	48 (40,3%)	119
8 tyg.		59 (52,7%)	112
12 tyg.		61 (56,5%)	108
16 tyg.		59 (56,7%)	104
20 tyg.		55 (54,5%)	101
24 tyg.	ITT	68 (52,3%)	130
	Chorzy leczeni wcześniej GLI	31 (58,5%)	53
	Chorzy nieleczeni wcześniej GLI	40 (48,1%)	84

Średnia zmiana wyniku w skali VAS

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

Tabela 22. Średnia zmiana w skali VAS w populacji ITT (Zeller 2012b)

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

Ocena leczenia w opinii opiekunów/rodziców i badaczy

Opiekunowie pacjentów oraz badacze oceniali zasadność leczenia zgodnie ze skalą 5-punktową (1 oznaczało „całkowicie się zgadzam”, a 5 „zdecydowanie się nie zgadzam”). W badaniu zaobserwowano różnice na korzyść pacjentów leczonych GLI. Zarówno opiekunowie (83,5%) jak i badacze (85,8%) wskazywali zasadność leczenia GLI po 24 tyg. stosowania.

Rzeczywista praktyka kliniczna

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki, szczegółowy opis wyników uwzględnionych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9.

Wyniki przedstawione w publikacjach Reid 2019, Zanon 2021 oraz Ozbudak 2025 wskazują na istotną statystycznie poprawę w skali DIS względem początku badania u pacjentów stosujących GLI w każdym z uwzględnionych w badaniach okresie obserwacji.

Tabela 23. Średni wynik w skali DIS

Badanie	Okres obserwacji, średnia [SD]	GLI				MD [SD]
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Reid 2019	1 tydz.	59,9 (13,0)	62	44,0 (16,7)	62	-15,9 (n/o)
Reid 2019	11,3 tyg. (7,2)	59,9 (13,0)	62	33,0 (14,4)	62	-26,9 (n/o)
Zanon 2021	14,3 mies. (13,4)	58,8 (b/d)	21	36,5 (b/d)	21	-22,3 (n/o)
Ozbudak 2025	4 tyg.*	77,5 (13,7)	45	57,5 (15,3)	45	-20,0 (n/o)
	12 tyg.*			29,9 (9,1)	45	-47,6 (n/o)

*okres trwania leczenia

W badaniu Reid 2019 po tygodniu leczenia GLI poprawa według skali DIS wystąpiła u 56,5% chorych. W badaniu Zanon 2021 wyniki wskazują na poprawę względem początku badania u 76,2% chorych leczonych GLI po 14,3 miesiącach, stabilizację u 19% leczonych oraz pogorszenie u 1 pacjenta. W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie według skali DIS

Badanie	Okres obserwacji, średnia [SD]	Punkt końcowy	GLI	
			n (%)	N
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.

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 25. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali DSFS (Zanon 2021)

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

Punkt końcowy	Okres obserwacji, średnia [SD]	GLI	
		n (%)	N
Pogorszenie		0 (0,0)	21

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

Na początku badania Orriens 2025 ok. 91% pacjentów doświadczało 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 czternaściorga 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 26. Częstość występowania ślinotoku przedniego w domenie DF skali DSFS (Orriens 2025)

Częstość występowania ślinotoku przedniego	Okres obserwacji	GLI			
		Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania ślinotoku w domenie DF*					
Incydentalne	8 tyg.	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
Incydentalne	24 tyg.	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
Stopień ciężkości nasilenia ślinotoku w domenie DS**					
Łagodne	8 tyg.	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
Łagodne	24 tyg.	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 częstości istotnie statystycznie zmniejszył się o 59% (p = 0,001) po 8 tygodniach

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

Przeglądy systematyczne

Bradford 2024

Celem przeglądu był opis skuteczności, bezpieczeństwa oraz praktycznych aspektów stosowania nieiniekcyjnych środków farmakologicznych w leczeniu ślinotoku u dzieci. Opisano 6 badań dotyczących glikopironium (w tym m.in. publikacje Zeller 2012 oraz Zanon 2021 przedstawione w niniejszej AWA), z czego wszystkie badania potwierdziły jego skuteczność w leczeniu ślinotoku. Skuteczność oceniana na podstawie różnych narzędzi wynosiła od 52% do 94% pacjentów. 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 klinicznie istotnych należały problemy żołądkowe (93 chorych, 33,9%) zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (n = 93; 33,9%), suchość w jamie ustnej (n = 33; 12,0%), gorączkę (n = 20; 7,9%), zaczerwienienie skóry (n = 20; 7,3%), niedrożność/zatkany nos (n = 16; 6,3%), zatrzymanie moczu (n = 12; 4,8%), zmiany behawioralne (n = 8; 3,2%), oraz pojedyncze przypadki (dla każdego n = 1; 0,4%) oczopląsu, kandydozy przełyku, odwodnienia, krwawienia z nosa, rozszerzenie źrenic oraz tachykardii.

Autorzy wskazują na znaczenie stopniowej eskalacji terapii, od interwencji behawioralnych i rehabilitacyjnych, poprzez doustne leczenie farmakologiczne, aż do bardziej inwazyjnych procedur. Na podstawie porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa, autorzy rekomendują rozważenie glikopironium jako leku pierwszego wyboru ze względu na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa.

You 2021

Celem przeglądu był opis i analiza porównawcza schematów leczenia antycholinergicznego wśród chorych dzieci z rozpoznaniem ślinotoku.

Roztwór glikopironium oceniano 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.

W przeglądzie podsumowano dowody, przemawiające na korzyść leków antycholinergicznym w leczeniu ślinienia się u dzieci. Istnieje potrzebna 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 klinicznych. Istnieje potrzeba dostępności większej ilości badań z jednolitymi miarami punktów końcowych.

Sridharan 2018

Celem przeglądu było porównanie środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu ślinotoku u dzieci i dorosłych przy pomocy 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 glikopironium z PLC, w 4 porównywano toksynę botulinową B z PLC, a w jednym benztropinę z PLC oraz toksyną botulinową A i B.

Zbiorcze szacunki bezpośrednich i mieszanych porównań leczenia pomiędzy interwencjami wykazały, że w podgrupie dzieci z porażeniem mózgowym glikopironium, benztropina oraz toksyna botulinowa A i B wiązały się z istotną statystycznie redukcją ślinotoku względem PLC. Nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa w podgrupie dzieci.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie badania SALIVA z uwzględnieniem fazy przedłużonej. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach 10-16 AKL Wnioskodawcy.

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 niższa w grupie PLC.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu SALIVA (Fayoux 2024)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem	84 dni	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 32 (86,5%) uczestników. U 6 (16,2%) chorych raportowano zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie, a u 2 (5,4%) chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia GLI.

Do 84. dnia badania działania niepożądane odnotowano u 50,0% pacjentów otrzymujących glikopironium w stężeniu 320 µg/ml oraz u 34,9% pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w grupie GLI należały: zaparcia (20,5%), suchość w jamie ustnej (6,8%) oraz wymioty (6,8%).

W grupie PLC najczęściej zgłaszano zaparcia (16,3%), biegunkę (7,0%) oraz uczucie zmęczenia (7,0%). Działania niepożądane stanowiły najczęstszą przyczynę przerwania leczenia, przy czym w grupie GLI działania niepożądane doprowadziły do przerwania terapii u 15,9% chorych. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 28. Działania niepożądane w badaniu SALIVA (Fayoux 2024) – okres obserwacji 84 dni

Punkt końcowy	GLI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Działania niepożądane ogółem	22 (50,0)	44	15 (34,9)	43	1,87 (0,79; 4,42)	0,15 (-0,05; 0,36)
Ciężkie działania niepożądane	1 (2,3)	44	0 (0,0)	43	7;22 (0,14; 364;11)	0,02 (-0,04; 0,08)
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)
Drażliwość	2 (4,5)	44	2 (4,7)	43	0,98 (0,13; 7,26)	-0,001 (-0,09; 0,09)
Zaczerwienienie	1 (2,3)	44	1 (2,3)	43	0,98 (0,06; 16,13)	-0,001 (-0,06; 0,06)
Zaparcia	9 (20,5)	44	7 (16,3)	43	1,32 (0,44; 3,94)	0,04 (-0,12; 0,20)
Suchość w jamie ustnej	3 (6,8)	44	2 (4,7)	43	1,50 (0,24; 9,45)	0,02 (-0,08; 0,12)
Wymioty	3 (6,8)	44	0 (0,0)	43	7,57 (0,77; 74,77)	0,07 (-0,02; 0,15)
Biegunka	1 (2,3)	44	3 (7,0)	43	0,31 (0,03; 3,10)	-0,05 (-0,14; 0,04)
Zastój moczu	1 (2,3)	44	0 (0,0)	43	7;22 (0,14; 364;11)	0,02 (-0,04; 0,08)

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 29. Częstość występowania działań niepożądanych SALIVA (Fayoux 2025) – faza przedłużona

Punkt końcowy	Okres obserwacji	GLI	
		n (%)	N
Działania niepożądane ogółem	252 dni	19 (51,4)	37
Ciężkie działania niepożądane		0 (0,0)	37
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		2 (5,4)	37
Drażliwość		2 (5,4)	37
Nadpobudliwość psychoruchowa		2 (5,4)	37
Zaparcia		11 (29,7)	37
Suchość w jamie ustnej		4 (10,8)	37
Zastój moczu		1 (2,7)	37

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA), uzupełnioną o analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Bromek glikopironium (produkt leczniczy Sialanar, GLI) vs brak leczenia (PLC).

Populacja docelowa

Pacjenci w wieku 3-18 lat z ciężkim ślinotokiem oraz mózgowym porażeniem dziecięcym.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

52 tygodnie.

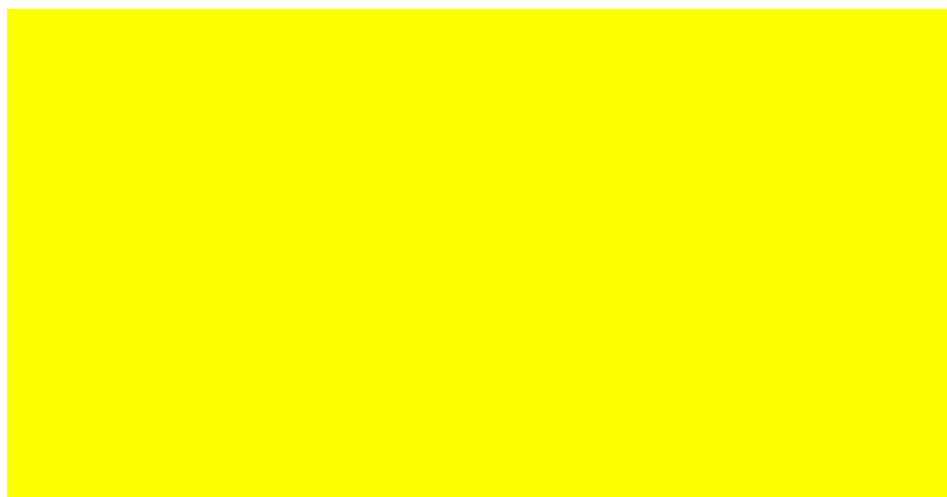
Model



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



Ryc. 3



Ryc. 4

Komentarz analityków

W AE Wnioskodawca przyjmuje założenie,

(do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji), które zgodnie z opiniami ekspertów nie utrzymuje się po zaprzestaniu terapii (dr n. med. Łukasz Przysło, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Mechanizm działania glikopironium jest czysto objawowy, brak efektu carry-over, brak danych naukowych do oczekiwania na utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Glikopironium cechuje bardzo krótki okres półtrwania a efekt farmakologiczny zwykle ustępuje w ciągu 12-24 godzin od ostatniej dawki”; prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Nie ma przekonujących danych, że odpowiedź utrzymuje się dłużej po odstawieniu leku w sposób klinicznie stabilny i przewidywalny. (...) Po odstawieniu efekt będzie zwykle zanikał w ciągu dni do tygodni, nie utrzymuje się długotrwale”). Dodatkowo, (podczas, gdy w przedłużonej fazie badania SALIVA, pacjenci, pacjenci po poprawie stanu ślinienia z ciężkiego ślinotoku, przyjmowali lek do końca 36 tygodniowego okresu obserwacji).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do określenia prawdopodobieństw przejść między stanami ciężkości ślinotoku, w podstawowej AE Wnioskodawcy uwzględniono wyniki badania SALIVA (wyniki w skali DIS mierzone w 28., 84. oraz 252. dniu badania) oraz Zanon 2021 (wyniki w skali DFS i DSF mierzone na początku i na końcu trwania badania; średnia czasu trwania leczenia GLI: 14,3 miesiące). W analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo dane z badania Mier 2000, Zeller 2012a i Zeller 2012b.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku (GLI);
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 6 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

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

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

W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych założono „przejście chorego do dyskontynuacji leczenia, a więc do stanu, w którym jakość życia jest najmniejsza ze wszystkich stanów (poza stanem zgon)”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	GLI	PLC	GLI	PLC
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]	236 569,85		237 002,55	
z RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Sialanar (bromek glikopironium) w miejsce braku leczenia (placebo) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania GLI vs PLC wyniósł: w perspektywie NFZ 236 569,85 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS oraz w perspektywie wspólnej 237 002,55 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ: [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS,
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

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

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem GLI w miejsce braku leczenia (PLC), a zarazem na zmianę wnioskowania z AE Wnioskodawcy (tj. oszacowana wartość ICUR przekraczała wysokość progu opłacalności) miało uwzględnienie:

Testowanie pozostałych parametrów nie powodowało zmiany wnioskovania z analizy podstawowej Wnioskodawcy.

⁵ 244 821 PLN/QALY

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny uwzględniający:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy zmianę wnioskowania uzyskano [redacted]

[redacted]
[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez Wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii bromkiem glikopironium w porównaniu z brakiem leczenia (PLC), przy założonym progu opłacalności, wynosi: w perspektywie NFZ ok. [redacted] w wariancie z RSS oraz ok. [redacted] w wariancie bez RSS, natomiast w perspektywie wspólnej ok. [redacted] w wariancie z RSS oraz ok. [redacted] w wariancie bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Ograniczeniem AE Wnioskodawcy jest [redacted]. Wg eksperta klinicznego dr. n. med. Łukasza Przysło, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej: „(...) Część pacjentów (mniejszość) może wymagać podaży codziennej. Większość chorych powinna odnieść korzyść z terapii sekwencyjnej z okresami przerywania podaży leku. Typowy cykl (wg ChPL) obejmuje 4 tygodnie wysycania i dalej do 8 tygodni podtrzymania = 84 dni. Dla większości pacjentów można średnio przyjąć 2-3 cykle leczenia w roku”.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W AE Wnioskodawcy założono 52-tygodniowy horyzont czasowy, niemniej jednak założono również, [redacted]. [redacted]. Należy zauważyć, że w przedłużonej fazie badania SALIVA lek Sialanar był stosowany do końca 36-tygodniowego okresu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		obserwacji, niezależnie od osiągniętego stanu ciężkości ślinienia. Dodatkowo, opierając się m.in. na opiniach ekspertów, nie powinno zakładać się przetrwałego efektu terapii (dr n. med. Łukasz Przysło, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Mechanizm działania glikopironium jest czysto objawowy, brak efektu carry-over, brak danych naukowych do oczekiwania na utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Glikopironium cechuje bardzo krótki okres półtrwania a efekt farmakologiczny zwykle ustępuje w ciągu 12-24 godzin od ostatniej dawki”; prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Nie ma przekonujących danych, że odpowiedź utrzymuje się dłużej po odstawieniu leku w sposób klinicznie stabilny i przewidywalny. (...) Po odstawieniu efekt będzie zwykle zanikał w ciągu dni do tygodni, nie utrzymuje się długotrwale”). Wnioskodawca w analizie wrażliwości testuje wariant 36-tygodniowego horyzontu analizy, co częściowo uwzględnia powyższe wątpliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dla horyzontu jednorocznego.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy podstawowej włączono dane z innych publikacji niż odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności z części publikacji odnalezionych w ramach ww. przeglądu (z 2 spośród 4) – nie przedstawiono uzasadnienia nieuwzględnienia wartości użyteczności z pozostałych odnalezionych publikacji.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej nie stwierdzono błędów. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej wskazując na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność porównywanych interwencji. W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca zidentyfikował 3 dokumenty (CADTH 2020, NICE TA605 oraz NICE NG62). Nie odnaleziono żadnej analizy, w której interwencję stanowiłby GLI stosowany w leczeniu ślinotoku u dzieci i młodzieży z mózgowym porażeniem dziecięcym. Dwie analizy dotyczyły populacji pediatrycznej z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (CADTH 2020 i NICE TA62), a 1 chorych dorosłych (NICE TA605).

W analizie CADTH 2020 ocenianą interwencją był lek Cuvposa (bromek glikopironium), a w analizach NICE TA605 i NICE NG62 GLI wskazany był jako komparator dla ocenianej interwencji. Wszystkie z odnalezionych analiz były przeprowadzone, kiedy nie były jeszcze dostępne wyniki badania SALIVA.

W analizie CADTH 2020 uwzględniono tożsame z AE Wnioskodawcy kategorie kosztowe oraz źródła danych dotyczących jakości życia. Natomiast w analizie CADTH 2020, w odróżnieniu od AE Wnioskodawcy zastosowano model Markowa oraz uwzględniono skalę DSFS jako główną skalę do określania stanu ślinotoku. Wyniki analizy CADTH 2020 wskazują na nieopłacalność stosowania GLI. W analizie CADTH 2020 uwzględniono wyniki zdrowotne z badania o krótszym okresie obserwacji.

W analizie NICE TA605 uwzględniono zbliżone kategorie kosztowe w porównaniu z AE Wnioskodawcy. Uwzględniono dłuższy niż w AE Wnioskodawcy horyzont czasowy (10 lat) oraz wycenianie zdarzeń

niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI. Również w tej analizie uwzględniono wyniki zdrowotne z badania o krótszym okresie obserwacji.

Należy zauważyć, że ograniczeniem badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy jest stosunkowo niska liczebność pacjentów do nich włączonych. Mając na uwadze, iż oceniane wskazanie nie jest chorobą rzadką, należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników. W kontekście analizy ekonomicznej dotyczy to zwłaszcza rozkładów w stanach zdrowia, które zostały częściowo oparte na podstawie wyników badania Zanon 2021, w którym uczestniczyło 21 pacjentów.

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę, biorąc pod uwagę 52-tygodniowy horyzont czasowy, są:

- przyjęcie założenia, że [redacted] (do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji), które zgodnie z opiniami ekspertów nie utrzymuje się po zaprzestaniu terapii (dr n. med. Łukasz Przysło, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Mechanizm działania glikopironium jest czysto objawowy, brak efektu carry-over, brak danych naukowych do oczekiwania na utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Glikopironium cechuje bardzo krótki okres półtrwania a efekt farmakologiczny zwykle ustępuje w ciągu 12-24 godzin od ostatniej dawki”; prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Nie ma przekonujących danych, że odpowiedź utrzymuje się dłużej po odstawieniu leku w sposób klinicznie stabilny i przewidywalny. (...) Po odstawieniu efekt będzie zwykle zanikał w ciągu dni do tygodni, nie utrzymuje się długotrwale”);
- [redacted], podczas gdy zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dr. n. med. Łukasza Przysło, typowy cykl obejmuje 4 tygodnie wysycenia i dalej do 8 tygodni podtrzymania (84 dni) i dla większości pacjentów można przyjąć średnio 2-3 cykle leczenia w roku;
- maksymalny czas leczenia lekiem Sialanar w [redacted];
- długość leczenia pacjentów [redacted], podczas gdy pacjenci w badaniu SALIVA przyjmowali Sialanar do końca dostępnego okresu obserwacji.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że bardziej prawdopodobny niż wariant podstawowy będzie wariant analizy wrażliwości zakładający 36-tygodniowy horyzont czasowy, w którym ICUR jest większy niż próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (perspektywa NFZ: [redacted]; perspektywa wspólna: [redacted]).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

AWB przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z założeniem, iż Sialanar będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej. Struktura modelu przewiduje zwiększanie dawki leku co 7 dni do osiągnięcia maksymalnej dawki w 3 cyklu podawania leku. Zgodnie z ChPL Sialanar, dawka leku zwiększana jest co 7 dni od początkowej dawki wynoszącej około 12,8 mikrogramów/kg mc trzy razy na dobę do maksymalnej indywidualnej dawki dla zakresu wartości masy ciała. Określono maksymalnie 5 poziomów dawek (tj. do 64 mikrogramów/kg mc). Tym samym charakterystyka przewiduje więcej poziomów dawek.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Pacjenci w wieku 3-18 lat z ciężkim ślinotokiem oraz mózgowym porażeniem dziecięcym.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył stopniowe zwiększanie udziałów w rynku w przypadku objęcia leku refundacją, tj. [] pacjentów zacznie stosować ocenianą technologię w I roku analizy oraz [] pacjentów w II roku.

Uwzględnione koszty

W ramach kategorii kosztowych w AWB Wnioskodawcy uwzględniono:

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

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	17 546 420,81	23 536 927,18		

Wyniki AWB Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą w wariantie z RSS w I roku oraz w II roku analizy. Wyniki z perspektywy wspólnej w wariantie z RSS były

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego:

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych z RSS z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Wydatki [PLN]	
	I rok	II rok
Minimalny		
Podstawowy		
Maksymalny		

Wyniki analizy wrażliwości wskazują w wariancie minimalnym na zmniejszenie kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego o [REDACTED] w obu latach analizy, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego na wzrost o [REDACTED] w obu latach.

Ponadto, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował alternatywne wartości kluczowych parametrów. W największym stopniu na koszt inkrementalny wpłynęły:

[REDACTED]

[REDACTED]

Testowane parametry: udział ocenianej technologii w populacji docelowej oraz oszacowanie wysokości wpływu na budżet publicznego płatnika na podstawie wyniku kosztu terapii w modelowaniu ekonomicznym w dalszej kolejności najbardziej wpływały na zmianę procentowej wysokości kosztu inkrementalnego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskodawca zadeklarował dostarczenie o ok. [REDACTED] (w I roku) i [REDACTED] (w II roku) opakowań więcej niż wynika to z modelowania scenariusza podstawowego. Zgodnie z art. 25 pkt. 4 Ustawy o refundacji minimalna roczna wielkość dostaw wynosi nie mniej niż 110%.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.2.2. niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które wpływają na kierunek wnioskowania oraz wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca populację dzieci do 17 r.ż. oszacował

. Wyższe wartości podali ankietowani przez Agencję eksperci. Eksperti zgodni są co do obecnej liczby chorych w Polsce, wynoszącej ok. 4 000. Natomiast oszacowania odsetka pacjentów, u których stosowana byłaby oceniana technologia po objęciu refundacją wynoszą od 2 400 do 3 200. Dr n. med. Łukasz Przysło wskazał również na „nieuzasadnioną nierówność terapeutyczną wobec pacjentów z innymi schorzeniami neurodegeneracyjnymi, neurometabolicznymi i neurogenetycznymi, u których patofizjologia ślinotoku, powikłania i potrzeba terapeutyczna są identyczne a czasem istotnie większe”, niż oceniane wnioskowane wskazanie.

Eksperti zwracają uwagę na fakt braku danych naukowych na utrzymywanie się efektu terapeutycznego po zaprzestaniu podawania leku. Wskazywany jest krótki okres półtrwania oraz ustępowanie efektu farmakologicznego w ciągu 12-24 godzin od ostatniej dawki.

Zidentyfikowano rozbieżności w przyjętym czasie leczenia lekiem Sialanar pomiędzy analizą ekonomiczną, a wpływem na budżet. W podstawowej AWB średnia długość trwania terapii w roku określono na ok. 100 dni, natomiast w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca . W AE czas terapii lekiem w stanie ciężkiego ślinotoku trwał maksymalnie przez 252. dni, natomiast w stanie braku/słabego oraz umiarkowanego ślinotoku trwał maksymalnie do 84. dnia horyzontu analizy. W ramach analizy wrażliwości ankietowani przez Agencję eksperci wskazują na bezpieczeństwo przewlekłego stosowania terapii lub w schemacie sekwencyjnym (okresy wysycania i odstawiania lub znaczącej redukcji dawki preparatu). Możliwym scenariuszem w przypadku dobrej odpowiedzi pacjenta na terapię, będzie stosowanie jej przez cały rok.

Mając na względzie powyższe informacje przekazane przez Ekspertów wydaje się, iż wyniki w analizie podstawowej mogą być niedoszacowane. Przyjęcie dłuższego czasu terapii w ramach analizy wrażliwości wiązało się ze zwiększeniem wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego (z uwzględnieniem RSS, w perspektywie NFZ).

W AW Wnioskodawca testuje również

. Eksperti wskazują na odsetek 60 - 80% pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją oraz 70 – 100% pacjentów rozpoczynających kolejny cykl leczenia.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- ;
- niepewność związana z przyjęciem parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) na podstawie badania *Fayoux 2024* nie obejmującego populacji dzieci w Polsce;
- ;
- niepewność dotycząca średniej masy ciała chłopców i dziewczynek w danym wieku, przekładająca się na dawkowanie leku a tym samym na koszty NFZ;
- niepewność związana z wykorzystaniem parametrów uwzględnionych w oszacowaniach kosztów w AE, gdzie ograniczenia związane z szacowaniami tych kosztów dotyczą również AWB.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń / błędów, które wpływają na kierunek wnioskowania. W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca testował parametry mające zdaniem analityków Agencji największy wpływ na wynik analizy (tj. czas leczenia oraz odsetek pacjentów stosujących ocenianą terapię). W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Sialanar, glycopyrronium bromide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, ZIN 2019, G-BA 2018, SMC 2017). Dodatkowo, odnaleziono 1 rekomendację negatywną (CADTH 2020), odnoszącą się do leku Cuvposa (bromek glikopironium). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę w skuteczności nad placebo oraz fakt, że aktualnie nie ma innego leczenia farmakologicznego zarejestrowanego do zastosowania w ocenianej grupie pacjentów. W negatywnej rekomendacji CADTH z 2020 roku, dotyczącej stosowania leku Cuvposa zawierającego bromek glikopironium w leczeniu przewlekłego, ciężkiego ślinienia u pacjentów w wieku od 3 do 18 lat z chorobami neurologicznymi wskazano m.in., że: dostępne było tylko jedno badanie fazy III porównujące glikopirrolan z placebo (wyniki sugerowały zmniejszenie ślinienia mierzone zmodyfikowaną skalą oceny (mTDS), jednak skala ta jest subiektywna i niewalidowana oraz brak jest danych o minimalnej istotnej klinicznie zmianie; brak porównań z innymi terapiami stosowanymi w Kanadzie; duża liczba działań niepożądanych oraz to, że badanie trwało tylko 8 tygodni.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Sialanar (bromek glikopironium)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024	Leczenie objawowe ciężkiego ślinotoku (przewlekłego patologicznego ślinienia) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (w dokumencie wskazano, że jest to m.in. mózgowe porażenie dziecięce). Komparator: placebo.	Rekomendacja: pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych zgodnie z ChPL Sialanar (wysokość refundacji w opiece ambulatoryjnej: 65%). Uzasadnienie: Korzyść kliniczna i dla zdrowia publicznego: • Patologiczne ślinienie może powodować poważne zakłopotanie społeczne, problemy z higieną oraz podrażnienia skóry, co wpływa na jakość życia. • Lek działa objawowo. • Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest korzystny. • Jest to leczenie drugiego wyboru po nieskuteczności odpowiednio długiej rehabilitacji u dzieci i młodzieży ≥ 3 lat z ciężkim ślinotokiem. • Uwzględniając: powagę choroby (ryzyko zachłyśnięcia, konsekwencje dla zdrowia jamy ustnej), niewystarczające pokrycie obecnych potrzeb medycznych, częściową odpowiedź na te potrzeby (wynikającą z: dowodów na zmniejszenie chorobowości, zwiększenie odsetka odpowiedzi i zmniejszenie ślinotoku; braku dowodów potwierdzających wpływ na zmniejszenie częstości infekcji dróg oddechowych i jakości życia z powodu ograniczonych danych), lek Sialanar prawdopodobnie nie wnosi dodatkowej korzyści zdrowotnej na poziomie populacyjnym. Mimo to Komitet uznaje korzyść kliniczną w zarejestrowanym wskazaniu za istotną. Dodatkowa wartość kliniczna: • Wykazano przewagę bromku glikopironium nad placebo. • Wskazano ograniczenia odnalezionych danych: ✓ Stan patologicznego ślinienia u osób z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi jest długotrwały natomiast dostępne dane dla porównania z placebo są dostępne tylko do 12 tygodni. ✓ Długoterminowe badania niekontrolowane sugerują utrzymanie efektu do 252 dni.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		✓ Istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna — brak zatwierdzonych leków dla populacji pediatrycznej. ✓ Brak danych o możliwości ponownego leczenia. ✓ Brak dowodów na poprawę jakości życia. ✓ Profil bezpieczeństwa charakterystyczny dla działań niepożądanych leków o działaniu antycholinergicznym. Lek Sialanar zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w obecnym schemacie leczenia objawowego, ciężkiego ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i więcej z chorobami neurologicznymi.
ZIN 2019	Leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (w dokumencie wskazano, że jest to m.in. mózgowe porażenie dziecięce). Komparator: placebo.	Rekomendacja: pozytywna. Uzasadnienie: • W Holandii (podobnie jak w innych krajach) preparaty bromku glikopironium jako leki recepturowe, które były refundowane. Lek stosuje się głównie jako terapia przejściowa oraz przed iniekcjami toksyny botulinowej lub zabiegami chirurgicznymi; • Inne leki o podobnym działaniu, tj. skopolamina, triheksyfenidyl, atropina są stosowane w tym wskazaniu off-label i mają gorszy profil bezpieczeństwa; • Dane pochodzą głównie z dwóch badań kontrolowanych placebo, ale nie z użyciem leku Sialanar, lecz innych roztworów bromku glikopironium. Wyniki wskazują na: ✓ istotne zmniejszenie ślinienia (efekty oceniane przy pomocy skali mTDS; ok. 70–80% pacjentów odpowiada na leczenie); ✓ poprawa jakości życia nie była dobrze udokumentowana (brak danych w badaniach), ale rodzice i lekarze subiektywnie oceniali terapię jako wartościową; ✓ działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych; • Bromek glikopironium ma ugruntowaną pozycję jako lek pierwszego wyboru w farmakologicznym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku u dzieci; • Terapia powinna być krótkotrwała, głównie jako leczenie pomostowe; • Pomimo tego, że średni koszt terapii lekiem Sialanar jest znacznie wyższy niż koszt leków recepturowych, rekomenduje się objęcie go refundacją, ponieważ: ✓ lek ma ugruntowane zastosowanie, ✓ jest jedyną zarejestrowaną terapią doustną dla tej grupy, ✓ profil korzyści i ryzyka jest pozytywny.
G-BA 2018	Leczenie objawowe ciężkiego ślinotoku (przewlekłego, patologicznego zwiększonego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży od 3 lat z przewlekłymi chorobami neurologicznymi (nie doprecyzowano, czy wskazanie obejmuje mózgowe porażenie dziecięce). Komparator: placebo.	Rekomendacja: pozytywna. Uzasadnienie: Podstawą do wydania rekomendacji były badania: Zeller 2012a oraz Mier 2000 – w których porównywano bromek glikopironium do placebo. W dokumencie wskazano, że istnieją przesłanki wskazujące na dodatkową korzyść terapeutyczną leku Sialanar, jednak nie można jej precyzyjnie oszacować ilościowo na podstawie dostępnych danych.
SMC 2017	Objawowe leczenie ciężkiego ślinotoku (przewlekły ślinotok patologiczny) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi (nie doprecyzowano, czy wskazanie obejmuje mózgowe porażenie dziecięce)	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Dostępność glikopironium (Sialanar) stanowi licencjonowaną alternatywę dla istniejącego preparatu generycznego stosowanego poza warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, za niewielkim dodatkowym kosztem.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Ograniczone wskazania		
Belgia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Irlandia	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Norwegia	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Wskazania rejestracyjne		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Sialanar jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna / AE	Sialanar (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, Warszawa, 04.11.2025 r.
Analiza kliniczna / AKL	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.
Analiza problemu decyzyjnego / APD	Sialanar (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Warszawa, 04.11.2025 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Sialanar (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Warszawa, 04.11.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Bradford 2024	Bradford, Caitlyn V et al. "Pharmacologic Management of Sialorrhea in Neonatal and Pediatric Patients." <i>The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG</i> vol. 29,1 (2024): 6-21. doi:10.5863/1551-6776-29.1.6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38332959/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
Orriens 2025	Orriëns, Lynn B et al. "The ins and outs of glycopyrronium treatment for paediatric drooling: exploring the treatment journey using real-world data." <i>European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society</i> vol. 59 (2025): 1-10. doi:10.1016/j.ejpn.2025.09.001 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40975011/ (data dostępu: 5.05.2026 r.)
Ozbudak 2025	Ozbudak P, Ucar HK, Orgun LT, Gucuyener K. Glycopyrrolate for Drooling in Children With Neurodisability: Multicenter Study. <i>J Child Neurol.</i> 2025 Sep;40(8):634-640 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40232683/ (data dostępu: 5.05.2026 r.)
Parr 2017	Parr, Jeremy R et al. "Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability." <i>Archives of disease in childhood</i> vol. 103,4 (2018): 371-376. doi:10.1136/archdischild-2017-313763 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192000/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
Reid 2012	Reid, Susan M et al. "Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study." <i>Developmental medicine and child neurology</i> vol. 54,11 (2012): 1032-6. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04382.x https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22881219/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
Reid 2019	Reid, Susan M et al. "Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability." <i>Developmental medicine and child neurology</i> vol. 62,3 (2020): 346-353. doi:10.1111/dmcn.14350 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495925/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
SALIVA / Fayoux 2024	Fayoux, Pierre et al. "Glycopyrronium 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Developmental medicine and child neurology</i> vol. 66,7 (2024): 910-918. doi:10.1111/dmcn.15841 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38214675/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
SALIVA OLSE / Fayoux 2024	Fayoux, Pierre et al. "Glycopyrronium 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: An open-label study extension of the SALIVA trial." <i>Developmental medicine and child neurology</i> vol. 67,8 (2025): 1085-1094. doi:10.1111/dmcn.16251 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39888937/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
Sridharan 2018	Sridharan, Kannan, and Gowri Sivaramakrishnan. "Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials." <i>Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia</i> vol. 51 (2018): 12-17. doi:10.1016/j.jocn.2018.02.011 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475576/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
Tahmassebi 2003	"Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools." <i>Developmental medicine and child neurology</i> vol. 45,9 (2003): 613-7. doi:10.1017/s0012162203001117 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12948328/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)
You 2021	You, Peng et al. "Anticholinergic treatment for sialorrhea in children: A systematic review." <i>Paediatrics & child health</i> vol. 27,2 (2021): 82-87. 27 Aug. 2021, doi:10.1093/pch/pxab051 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35599670/ (data dostępu: 6.05.2026 r.)

- Zanon, Davide et al. "Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience." *Italian journal of pediatrics* vol. 47,1 222. 6 Nov. 2021, doi:10.1186/s13052-021-01173-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34742343/> (data dostępu: 6.05.2026 r.)
- Zeller, Robert S et al. "Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions." *Therapeutics and clinical risk management* vol. 8 (2012): 15-23. doi:10.2147/TCRM.S26893 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22298950/> (data dostępu: 6.05.2026 r.)
- Zeller, Robert S et al. "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* vol. 8 (2012): 25-32. doi:10.2147/TCRM.S27362 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22298951/> (data dostępu: 6.05.2026 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACPDM 2019 Glader L. et al., Sialorrhea in Cerebral Palsy, Care Pathways, American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine, September 2016, review: 2019, care-pathways-sialorrhea-print.pdf (data dostępu: 25.03.2026 r.)
- AWMF 2019 Steffen A. et al., Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. Journal of Neural Transmission, Published online: 10 April 2019
- CADTH 2020 CADTH common drug review, Glycopyrrolate (Cuvposa) (Medexus Pharmaceuticals, Inc.) Indication: Chronic severe drooling, neurologic (pediatric), July 2020
- G-BA 2018 Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycopyrroniumbromid Vom 20. September 2018
- HAS 2024 HAS Transparency Committee Opinion Summary Sialanar 2024
- NHS 2024 Drooling (Sialorrhoea) in Children and Young People with Chronic Neurological Disorders, Clinical Guideline, V2.0. National Health Service 2024
- NHSEO 2026 Samsone A. et al., Clinical Guideline: East of England Guideline on the management of Sialorrhoea (excessive salivation, drooling and dribbling), January 2026
- NHSGGC 2025 Sialorrhoea (drooling) in children (1187). NHSGGC Paediatrics for Health Professionals 2025
- NICE NG62 National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Guideline NG62, Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. Appendix G – Health Economics, January 2017
- NICE TA605 National Institute for Health and Clinical Excellence, Clostridium botulinum neurotoxin type A for treating chronic sialorrhoea [ID1150] – Committee Papers, 2019
- ZIN 2019 Glycopyrronium bromide (Sialanar) for the symptomatic treatment of severe sialorrhoea. Summary of recommendations by Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute, the Netherlands) dated 9 April 2019

Pozostałe publikacje

- AWA nr OT.423.0.17.2 023 Wniosek o objęcie refundacją leku Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, analiza weryfikacyjna nr: OT.423.0.17.2023, data ukończenia: 28.09.2023 r.
- ChPL Sialanar Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar (data dostępu: 24.03.2026 r.)
- Thomas-Stonell i Greenberg 1988 Thomas-Stonell, N, and J Greenberg. "Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling." *Dysphagia* vol. 3,2 (1988): 73-8. doi:10.1007/BF02412423 https://www.researchgate.net/profile/Nancy-Thomas-Stonell/publication/19883964_Three_treatment_approaches_and_clinical_factors_in_the_reduction_of_drooling/links/5592906e08ae1e9cb4295335/Three-treatment-approaches-and-clinical-factors-in-the-reduction-of-drooling.pdf?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19 (data dostępu: 5.05.2026 r.)
- Makino 2020 Makino K. et al., Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions. *Neurol Ther.* 2020 Jun;9(1):117-133.