

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTAP.4130.4.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym.

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Sławomir...Rynkiewicz [REDACTED]
.....
.....
.....
.....

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]
.....
.....
.....
.....

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]
.....
.....
.....
.....

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]
.....
.....
.....
.....

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

.....
.....

.....
.....
B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;

x zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:

- x 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- x 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

- ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- ☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- x 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- ☐ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

Exceed Orphan Poland Sp. z o. o. Przedstawiciel Proveca Pharma Ltd od czerwca 2022r

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego

Pełnomocnik Proveca Pharma Ltd.

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Warszawa 13 maja 2026 r.

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 2; Strona 12	<i>„w części badań włączano również pacjentów z umiarkowanym ślinotokiem, a zatem grupa badana nie odzwierciedlała dokładnie populacji wnioskowanej”</i> Odpowiedź: Należy podkreślić, że w głównym randomizowanym badaniu SALIVA uczestniczyli wyłącznie chorzy z ciężkim ślinotokiem. Ponadto, jak wskazano w AKL 32,1% chorych uczestniczących w badaniu Zeller 2012b miało umiarkowany ślinotok, a zatem 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, a wyniki obejmowały 24-tygodniowy okres obserwacji. Ponadto w części badań RWE nie określono jednoznacznie nasilenia ślinotoku u chorych. Należy jednak przyjąć, że lek stosowany jest zgodnie ze wskazaniem, tj. w leczeniu ciężkiego ślinotoku u chorych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, co wynika zarówno z ograniczeń refundacyjnych, jak i praktyki klinicznej dotyczącej kwalifikacji do terapii. Tym samym przedstawione dane należy uznać za adekwatne i wystarczająco reprezentatywne dla populacji objętej wnioskiem refundacyjnym, szczególnie że kluczowe dowody kliniczne pochodziły z badań obejmujących chorych zgodnych z docelową charakterystyką populacji.
Rozdział 2; Strona 12 oraz Rozdział 4.1.1.2; Strona 24	<i>„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”</i> <i>„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 opinie ekspertów wskazujące, iż w Polsce w analizowanej populacji chorych obecnie nie stosuje się żadnego leczenia mającego na celu redukcję ślinotoku, włączona do badania różni się od populacji docelowej, a wnioskowanie na podstawie ww. badania wiąże się z niepewnością.”</i> Odpowiedź: Fizjoterapia oromotoryczna stanowi ważny, lecz przede wszystkim uzupełniający element postępowania w ślinotoku w chorobach neurologicznych, ponieważ jej skuteczność jako samodzielnej interwencji jest ograniczona. Wynika to z wieloczynnikowej

	patofizjologii ślinotoku, który rzadziej jest skutkiem nadmiernej produkcji śliny, a częściej zaburzeń kontroli nerwowo-mięśniowej, połykania oraz integracji sensoryczno-motorycznej — obszarów, których nie można w pełni skompensować samymi ćwiczeniami orofacialnymi. W analizowanych grupach (GLI vs PLC) fizjoterapię oromotoryczną stosowano u 33% vs 41% chorych, przy czym była to interwencja najbardziej bezpośrednio ukierunkowana na mechanizmy ślinotoku, w przeciwieństwie do terapii logopedycznej oraz stymulacji sensorycznej, które pełnią odmienne funkcje kliniczne, odpowiednio w zakresie komunikacji i przetwarzania bodźców czuciowych. Jednocześnie około 75% chorych w obu ramionach korzystało z fizjoterapii, co wskazuje, że jej zastosowanie stanowiło element standardowej opieki wspomagającej i nie różnicowało istotnie grup badanych, a tym samym nie ograniczało interpretacji wyników. Dodatkowo dane z badania SALIVA potwierdzają jej ograniczoną skuteczność kliniczną — wśród dzieci, które przerwały rehabilitację oromotoryczną, 40,9% jako główny powód wskazało niewystarczający efekt terapii, co podkreśla potrzebę jej łączenia z innymi strategiami terapeutycznymi w celu uzyskania bardziej stabilnej kontroli objawów. Należy również podkreślić, że leczenie wspomagające było stosowane zarówno w grupie GLI, jak i PLC, a randomizacja badania ogranicza ryzyko systematycznego wpływu tych interwencji na obserwowaną różnicę efektów terapeutycznych pomiędzy grupami. Tym samym poprawa kliniczna obserwowana w ramieniu GLI nie może być przypisana wyłącznie terapiom wspomagającym. Ponadto potencjalnie mniejsza dostępność fizjoterapii oromotorycznej w warunkach polskiej praktyki klinicznej nie podważa zasadności stosowania GLI, lecz może wręcz wskazywać na większą niezaspokojoną potrzebę skutecznej farmakoterapii w populacji pediatrycznej z ciężkim ślinotokiem. W praktyce oznacza to, że efekt kliniczny farmakoterapii może mieć jeszcze większe znaczenie w warunkach ograniczonego dostępu do terapii wspomagających.
Rozdział 2; Strona 12 oraz Rozdział 4.1.1.2; Strona 24	<i>„wyniki przedstawiono przy pomocy skal subiektywnych – nie przedstawiono powodu dla których nie wykorzystano innych skal”</i> <i>„Ograniczeniem przedstawionych badań jest wykorzystanie subiektywnych skal oceny nasilenia ślinotoku. Nie wskazano powodu wykorzystania wyłącznie subiektywnych skal w przeprowadzonych badaniach”</i> Odpowiedź: Ograniczenie polegające na wykorzystaniu w analizowanych badaniach „subiektywnych skal oceny nasilenia ślinotoku” wymaga doprecyzowania w kontekście charakterystyki zastosowanych narzędzi. Skala Wpływu Ślinienia (DIS, ang. <i>Drooling Impact Scale</i>) ma charakter kwestionariuszowy i jest wypełniana przez opiekunów, co oznacza, że obejmuje element subiektywnej oceny. Jednocześnie nie jest to narzędzie czysto jakościowe ani arbitralne — DIS stanowi walidowaną skalę ilościową, opartą o standaryzowane domeny oceny częstotliwości, nasilenia ślinienia oraz jego wpływu na jakość życia, z wykorzystaniem skal NRS/VAS. Jej konstrukcja została ukierunkowana na czułość na zmiany po interwencji, a jej rzetelność, trafność oraz responsywność zostały potwierdzone w badaniach

	walidacyjnych [Reid 2010]. W literaturze wskazuje się również zdefiniowaną minimalną klinicznie istotną różnicę na poziomie 12,5–13,6 punktu [Reid 2019; Fayoux 2024], co dodatkowo wzmacnia jej użyteczność w ocenie efektów leczenia. W analizowanych badaniach, poza DIS, stosowano również inne narzędzia o zróżnicowanym charakterze, w tym skalę DSFS, umożliwiającą różnicowanie nasilenia i częstotliwości ślinienia oraz ocenę jego wpływu na chorego i opiekunów, a także mTDS w badaniu Zeller 2012a, które — zgodnie z oceną literatury (NICE 2017) — charakteryzuje się niższą wiarygodnością ze względu na subiektywny charakter oceny. Jednocześnie dostępne metody stricte obiektywne, takie jak technika Sochaniwskyj’ego, współczynnik ślinienia (DQ) czy scyntygrafia ślinianek, mimo że pozwalają na ilościowy pomiar ślinienia, mają istotne ograniczenia praktyczne, obejmujące inwazyjność, trudność wykonania, niską humanitarność procedur, brak uwzględnienia zmienności objawów w czasie oraz ograniczoną ocenę wpływu ślinotoku na jakość życia, co ogranicza ich zastosowanie w badaniach klinicznych. W konsekwencji zastosowanie skal takich jak DIS należy interpretować nie jako brak obiektywizacji pomiaru, lecz jako wybór narzędzi klinicznie zwalidowanych, czułych na zmiany i dostosowanych do oceny rzeczywistego wpływu ślinotoku na funkcjonowanie chorego. W związku z tym brak wykorzystania wyłącznie metod instrumentalnych nie stanowi istotnego ograniczenia analizy, lecz odzwierciedla aktualnie akceptowaną praktykę badawczą w tej populacji. Należy również podkreślić, że w populacji pediatrycznej z ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi zastosowanie wyłącznie instrumentalnych, obiektywnych metod pomiaru ślinienia jest istotnie ograniczone zarówno z przyczyn praktycznych, jak i etycznych. Ocena wpływu terapii opiera się więc przede wszystkim na klinicznie istotnych efektach obserwowanych przez opiekunów i personel medyczny, obejmujących m.in. częstość ślinienia, konieczność zmiany odzieży, podrażnienia skóry, zaburzenia snu czy obciążenie opiekunów. W konsekwencji wykorzystanie walidowanych skal klinicznych i opiekuńczych, takich jak DIS czy DSFS, pozostaje zgodne z aktualną praktyką badawczą oraz podejściem akceptowanym przez agencje HTA i regulatorów w ocenie terapii stosowanych w ślinotoku neurologicznym. Narzędzia te pozwalają bowiem ocenić nie tylko samą objętość wydzielanej śliny, ale przede wszystkim rzeczywisty wpływ choroby i leczenia na codzienne funkcjonowanie chorego.
Rozdział 2; Strona 12 oraz Rozdział 4.1.1.2; Strona 24	<i>„w SALIVA odnotowano wyższą wartość początkową w skali DIS u pacjentów z grupy PLC – może to wskazywać na większe nasilenie choroby”</i> <i>„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)”</i> Odpowiedź: Na podstawie wyjściowych wartości skali DIS (zakres 0–100 pkt) obserwowano zbliżone wyniki pomiędzy grupami: mediana (Q1, Q3) w

	grupie GLI wynosiła 66,5 (60; 79), natomiast w grupie PLC 70 (63; 82). Różnicę median wynoszącą 3,5 punktu należy uznać za niewielką, a wyraźne nakładanie się przedziałów międzykwartylowych oraz porównywalny rozrzut wyników w obu ramionach wskazują na brak istotnych różnic w wyjściowym nasileniu objawów. Co istotne, jak wskazano w analizie klinicznej minimalna klinicznie istotna różnica dla skali DIS wynosi zgodnie z różnymi źródłami 12,5 punktu [Reid 2019] lub 13,6 punktu [Fayoux 2024]. Oznacza to, że obserwowana różnica między grupami jest istotnie niższa od progu uznawanego za klinicznie znaczący, co dodatkowo potwierdza jej marginalny charakter. Różnica ta nie powinna być zatem interpretowana jako klinicznie istotnie większe nasilenie choroby, lecz jedynie jako niewielka zmienność losowa w obrębie porównywalnych populacji, bez wskazań na istotną nierównowagę wyjściową.
Rozdział 4.1.1.2; Strona 24	<i>„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”</i> Odpowiedź: W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramię interwencji dotyczące GLI, natomiast nie prezentowano ani nie wykorzystywano wyników dla HIO jako podstawy wnioskowania o skuteczności względnej. Tym samym obecność ramienia z hioscyną w badaniu Parr 2017 nie wpływa na zasadnicze wnioski analizy klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GLI. Badanie zostało uwzględnione jako dodatkowe źródło danych klinicznych dotyczących stosowania GLI w populacji pediatrycznej z zaburzeniami neurologicznymi i ślinotokiem, a nie jako odzwierciedlenie aktualnego standardu terapeutycznego w Polsce. W związku z tym brak stosowania HIO w polskiej praktyce klinicznej nie ogranicza możliwości wykorzystania danych dotyczących samej interwencji GLI. Należy również podkreślić, że włączenie badania z komparatorem niestosowanym lokalnie jest częstą praktyką w analizach klinicznych dotyczących chorób rzadkich lub populacji pediatrycznych, gdzie dostępność badań jest ograniczona. Kluczowe znaczenie ma w takim przypadku możliwość oceny efektów terapii w ramieniu odpowiadającym ocenianej interwencji, a warunek ten został spełniony.
Rozdział 4.1.1.3; Strona 24	<i>„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</i>

	<i>istotności statystycznej różnic należy uznać za niewystarczające z perspektywy oceny porównawczej”</i> Odpowiedź: W odniesieniu do wskazanego ograniczenia należy podkreślić, że brak bezpośredniego raportowania parametrów względnych (tj. estymat efektu między grupami wraz z przedziałami ufności) w publikacji <i>Fayoux 2024</i> dotyczącej badania SALIVA wynika z zakresu prezentacji wyników przyjętego przez autorów publikacji źródłowej. W publikacji przedstawiono wyniki zmian względem wartości początkowej odrębnie dla grup GLI i PLC wraz z informacjami dotyczącymi istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, jednak bez pełnych danych umożliwiających wiarygodne odtworzenie parametrów względnych oraz ich zmienności statystycznej. Należy podkreślić, że samodzielne wyliczanie parametrów względnych na podstawie niepełnych danych publikacyjnych mogłoby prowadzić do uzyskania wyników obarczonych dodatkową niepewnością metodologiczną, nieuwzględniających pełnych założeń analiz statystycznych zastosowanych w badaniu pierwotnym. W związku z tym Wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie wyników zgodnie z zakresem i sposobem raportowania danych źródłowych, bez wykonywania wtórnych analiz opartych na niekompletnych danych. Jednocześnie należy zaznaczyć, że publikacja <i>Fayoux 2024</i> konsekwentnie wskazywała kierunek efektu terapeutycznego, wartości zmian obserwowanych w obu grupach oraz informacje dotyczące istotności statystycznej porównań pomiędzy ramionami badania, co umożliwia jakościową i kliniczną ocenę przewagi GLI nad PLC. Dodatkowo dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono mediany oraz zakresy międzykwartylowe (Q1; Q3), co pozwala na ocenę rozkładu wyników i porównywalności grup. W konsekwencji brak bezpośrednio przedstawionych parametrów względnych należy interpretować jako ograniczenie sposobu raportowania wyników w publikacji źródłowej, a nie brak możliwości oceny skuteczności porównawczej GLI. Ograniczenie to zostało transparentnie przedstawione w analizie i nie podważa zasadniczych wniosków dotyczących skuteczności terapii.
Rozdział 5.3; Tabela 31; Strona 38/39 Rozdział 5.3; Strona 40	<i>„Ograniczeniem AE Wnioskodawcy [REDACTED]</i> <i>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”.</i> <i>„W AE Wnioskodawcy założono 52-tygodniowy horyzont czasowy, niemniej jednak założono również, [REDACTED]</i> <i>[REDACTED]</i> <i>Należy zauważyć, że w</i>

	przedłużonej fazie badania SALIVA lek Sialanar był stosowany do końca 36-tygodniowego okresu 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.” „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.”
--	--

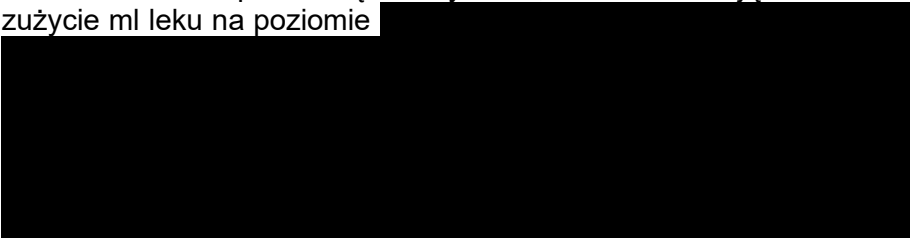
„Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że bardziej prawdopodobny niż wariant podstawowy będzie wariant analizy wrażliwości zakładający 36-tygodniowy horyzont czasowy, w którym ICUR jest większy niż próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (perspektywa NFZ: ██████████ PLN/QALY; perspektywa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

Odpowiedź:

W modelowaniu pominięto możliwość ponownego stosowania terapii - po maksymalnym czasie terapii równym 36 tygodni, chorzy nie wracają na terapię do końca horyzontu czasowego analizy równego 52 tygodnie. Postępowanie takie było przeprowadzone celowo z uwagi na brak danych klinicznych pokazujących wpływ ponownego włączenia leku na efekt terapeutyczny oraz zapisów, które wskazują, iż terapia Sialanar® wskazana jest do krótkotrwałego okresowego leczenia. Zgodnie z przedstawioną opinią Konsultanta Krajowego 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.” Nie wskazano jednak dokładnie czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego. Warto przy tym podkreślić, iż Konsultant Wojewódzki wskazywał również, iż „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”. W związku z powyższym, jeśli chory leczy się w roku 2-3 cykle po 84 dni, można wnioskować, iż przez 113-197 dni w roku nie stosuje leczenia, tym samym przez pewien okres efekt się utrzymuje. Należy podkreślić, iż Konsultant Krajowy wskazał, że efekt nie utrzymuje się długotrwale, ale zanikanie może trwać do tygodni. W związku z brakiem danych klinicznych dotyczących długości utrzymywania się efektu leczenia, jak również danych dotyczących ponownego włączenia na terapię, przyjęte założenia dotyczące horyzontu czasowego analizy i długości terapii mogą być ograniczeniami analizy, niemniej jednak w świetle dostępnych danych wydają się być uzasadnione.

W analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na tyle długi, aby zdecydowana większość chorych w ramieniu GLI przestała stosować bromek glikopironium (przynajmniej jako pierwszy epizod leczenia), lecz również nieprzesadnie długi, aby modelowana efektywność kliniczna, uwzględniona w badaniach klinicznych, była wiarygodna. Zatem przyjęcie około rocznego, 52-tygodniowego horyzontu czasowego, wydaje się uzasadnione.

W analizie nie uwzględniono, iż wszyscy chorzy stosują lek przez cały okres 36 tygodni, jak było to w badaniu SALIVA. Założenie to jest zgodne z zapisami ChPL Sialanar®, które wskazują, iż lek zaleca się do krótkotrwałego i okresowego leczenia, jednocześnie nie należy go podawać dzieciom ze ślinotokiem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Założenie to jest również spójne z informacją przekazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego, który wskazał, iż typowy cykl obejmuje 4 tygodnie wysycenia i dalej do 8 tygodni podtrzymania (12 tygodni).

	Warto podkreślić, iż przyjęte w analizie ekonomicznej założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy oraz długości terapii lekiem Sialanar® prowadzą do wyników, które wskazują na roczne zużycie ml leku na poziomie   Warto porównać te oszacowania z danymi przedstawionymi przez Konsultanta Wojewódzkiego, który wskazywał na długość cyklu około 84 dni oraz możliwość 2-3 cykli rocznie. Roczna długość terapii modelowana w modelu ekonomicznym jest zatem spójna z średnią roczną długością terapii wskazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego. Do interpretacji wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu, w którym testowano długość horyzontu czasowego analizy należy podchodzić z ostrożnością, gdyż w wariancie tym uwzględniono 36-tygodniowy horyzont czasowy <i>ceteris paribus</i>. Dla 36-tygodniowego horyzontu czasowego analizy, średnie roczne zużycie leku Sialanar® byłoby znacząco wyższe, niż to wskazane przez Konsultanta Wojewódzkiego. W związku z powyższym przytoczony wariant jednokierunkowej analizy wrażliwości nie stanowi bardziej prawdopodobnego wariantu niż analiza podstawowa Wnioskodawcy.
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.