




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 1.1

Warszawa, 18.09.2023 r.

W dniu 18.09.2023 r. *Analiza ekonomiczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.17.2023.2.DPM. Pierwotnie analiza została zakończona 13 lutego 2023 r.

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Opracowanie wyników; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna	14
3. Perspektywa	14
4. Technika analityczna	15
5. Modelowanie.....	15
5.1. Struktura modelu	16
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
5.2.1. Przejścia między stanami ciężkości ślinotoku	23
5.2.1. Przerwanie leczenia	31
5.2.2. Śmiertelność.....	32
5.3. Jakość życia w modelu.....	34
5.4. Horyzont czasowy w modelu.....	38
5.5. Dyskontowanie	39
6. Analiza kosztów	40
6.1. Koszt leków.....	41
6.1.1. Dawkowanie leku	41
6.1.2. Ceny leku.....	44
6.1.3. Zestawienie kosztów leku	45

6.2. Koszty monitorowania	45
6.3. Koszty przepisania i podania leków	45
6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	46
6.5. Podsumowanie kosztów różniących	51
7. Założenia i dane wejściowe	52
8. Wyniki analizy.....	63
8.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	63
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	64
9.1. Analiza wartości skrajnych / scenariuszy	64
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	73
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	73
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	74
11. Walidacja modelu.....	78
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	78
11.2. Walidacja konwergencji.....	80
11.3. Walidacja zewnętrzna.....	82
12. Ograniczenia.....	83
13. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	86
14. Dyskusja.....	87
15. Załączniki	93
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	93

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	93
15.1.2. Strategia wyszukiwania	94
15.1.3. Selekcja badań	94
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	96
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	96
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	99
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	99
15.2.2. Strategia wyszukiwania	100
15.2.3. Selekcja badań	101
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	103
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	103
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	104
16. Spis tabel	107
17. Spis rysunków	111
18. Bibliografia	112

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Zdrowia
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPRD	ang. <i>Clinical Practice Research Datalink</i> - Baza Danych Badań Praktyki Klinicznej
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DIS	ang. <i>drooling impact scale</i> - skala ślinotoku
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DFS	ang. <i>drooling frequency scale</i> - skala częstości ślinienia się
DSFS	ang. <i>drooling severity and frequency scale</i> - skala ciężkości i częstości ślinienia się
DSS	ang. <i>drooling severity scale</i> - skala ciężkości ślinotoku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GLI	bromek glikopironium
GMFCS	ang. <i>Gross Motor Function Classification System</i> - System klasyfikacji funkcji motoryki dużej
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> - jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała

Skrót	Rozwinięcie
MIMS	ang. <i>Monthly Index of Medical Specialities</i> - Miesięczny indeks specjalizacji lekarskich
mTDS	ang. <i>modified Teacher Drooling Scale</i> - zmodyfikowana skala ślinotoku Teacher'a
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> - kwestionariusz do oceny jakości życia dzieci
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TDS	ang. <i>Teacher Drooling Scale</i> - skala ślinotoku Teacher'a
TSG	ang. <i>Thomas-Stonell and Greenberg scale</i> - Skala Thomasa-Stonella i Greenberga
USD	ang. <i>United State Dollar</i> – dolar amerykański
UW-QoL	ang. <i>University of Washington Quality of Life Questionnaire</i> - kwestionariusz jakości życia Uniwersytetu Waszyngtońskiego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę [REDACTED]

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

Do oceny opłacalności stosowania bromku glikopironium względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *Zeller 2012a*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, oraz badań *Parr 2017*, *Mier 2000*, *Zeller 2012b* oraz *Zanon 2021*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

WYNIKI

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

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] niemniej jednak przewlekłe ślinienie się wiąże się z ryzykiem wystąpienia wtórnych zakażeń bakteryjnych czy grzybiczych, kończąc na niebezpiecznej aspiracji śliny do płuc, co może generować koszty również w ramieniu braku leczenia.

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

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym,
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> bromek glikopironium (GLI),
KOMPARATOR	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia,
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN), efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi na leczenie¹, lat życia skorygowanych o jakość.

¹ Zdefiniowanej jako zwiększenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty, zgodnie z badaniem *Zeller 2012a* [Zeller 2012a], co świadczy o zmniejszeniu nasilenia i częstotliwości ślinienia. Skalę mTDS zmapowano na wartości w skali DSFS (rozdział 5.)

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

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

2. Strategia analityczna

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

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

3. Perspektywa

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

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

4. Technika analityczna

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

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

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

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania bromku glikopironium vs brak leczenia w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo redukcji ślinotoku nie

jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w horyzoncie czasowym o długości 52 tygodni (rozdział 5.4.) W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 26 cyklom, co przekłada się na około 1-roczny horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni²).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Początkowy wiek populacji chorych w modelu odzwierciedla kohortę, stosującą bromek glikopironium, z badania klinicznego *Zeller 2012a*, które obejmowało dzieci ze ślinotokiem i współistniejącymi przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi. Średni wiek wejściowy w modelu przyjęto jako równy 10,2 lat [*Zeller 2012a*] (w badaniu *Reid 2008* oraz *Zeller 2012b* wiek wejściowy wynosił ok. 11 lat).

W modelu uwzględniono także rozkład płci chorych w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności, a także wyjściową masę ciała chorych, określoną dla uwzględnionego wyjściowego wieku i rozkładu płci zgodnie z danymi GUS 2019 dotyczącymi populacji ogólnej Polski w 2019 roku, w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wyjściowy	10,2	Zeller 2012a
Odsetek płci żeńskiej	31,6%	Zeller 2012a
Wyjściowa masa ciała (kg)	36,8	Dane GUS 2019

Na podstawie badań klinicznych (Parr 2017, Zeller 2012a, Zeller 2012b) przyjęto, że po 8. tygodniu horyzontu czasowego w ramieniu bromku glikopironium następuje ocena odpowiedzi na leczenie i decyzja o kontynuacji lub przerwaniu leczenia, ze względu na wysoki stosunek ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych do korzyści zdrowotnych. W związku z tym w modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

1. **ciężki ślinotok (DSFS 7-9);** [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
2. **umiarkowany ślinotok (DSFS 4-6);** [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
3. **łagodny ślinotok/brak ślinotoku (DSFS 2-3);** [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
4. **dyskontynuacja leczenia;** [redacted]
[redacted]

³ Przerwanie leczenia GLI w czasie pierwszych 8 tygodni może nastąpić w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (dyskontynuacja leczenia)

⁴ W analizie scenariuszy testowano również możliwość dyskontynuacji z leczenia GLI z powodu wystąpienia zaburzeń zależnych od dawki/zaburzeń spodziewanych (rozdział 5.2.1.)

5. zgon.

W stanach modelu nie uwzględniono rozróżnienia na współistniejące zaburzenia neurologiczne – mózgowie porażenie dziecięce (lub potencjalnego wyleczenia tych zaburzeń) przy założeniu, że nie wpływają one różniaco na wyniki zdrowotne oraz koszty, zarówno pod kątem leczenia chorego (bromkiem glikopironium lub braku leczenia), jak również pod kątem stopnia ciężkości ślinotoku. Wśród analiz ekonomicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym (rozdział 14.) nie odnaleziono publikacji ani wytycznych, które sugerowałyby przyjęcie stanów modelu uwzględniających rozróżnienia na zaburzenia neurologiczne.

W *ChPL Sialanar®* podano, że bezpieczeństwo stosowania bromku glikopironium zostało uwzględnione jedynie w badaniach o okresie leczenia nie dłuższym niż 24-tygodniowy. Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania oraz niejasności związane z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości całkowity czas leczenia powinien być jak najkrótszy. W niniejszej analizie założono zatem, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w stopniu ciężkości ślinotoku (z wyniku 7-9 do wyniku poniżej 7 w skali DSFS), a więc gdy stan ślinotoku przestał być ciężki. Dłuższe stosowanie GLI w stanie umiarkowanego lub łagodnego ślinotoku przynosiłoby niewielkie korzyści zdrowotne (związane ze zmniejszeniem ciężkości ślinotoku), natomiast zwiększałoby ryzyko potencjalnych zdarzeń niepożądanych, których częstość zwiększa się w przypadku przyjmowania leku.

Warto również zauważyć, że w badaniach klinicznych wśród zdarzeń niepożądanych dotyczących bromku glikopironium najczęściej wymieniane są m.in. suchość w ustach, przekrwienie śluzówki nosa, zaparcia, suchość i zaczerwienienie skóry, które najprawdopodobniej świadczą o odwodnieniu organizmu. Kontynuacja stosowania leku, zapobiegającego ślinotokowi, w dawce docelowej może w tym przypadku powodować zwiększenie intensywności zdarzeń niepożądanych, natomiast nie redukować już ciężkości ślinotoku, którego obecność świadczyłaby o stanie przeciwnym do stanu odwodnienia. W związku z tym przyjęto, że w przypadku wystąpienia zaburzeń spodziewanych, zależnych od dawki, takich jak suchość w ustach, przekrwienie śluzówki nosa, zaparcia oraz suchość

i zaczerwienienie skóry, dawka bromku glikopirionium będzie dostosowywana po konsultacji z lekarzem.

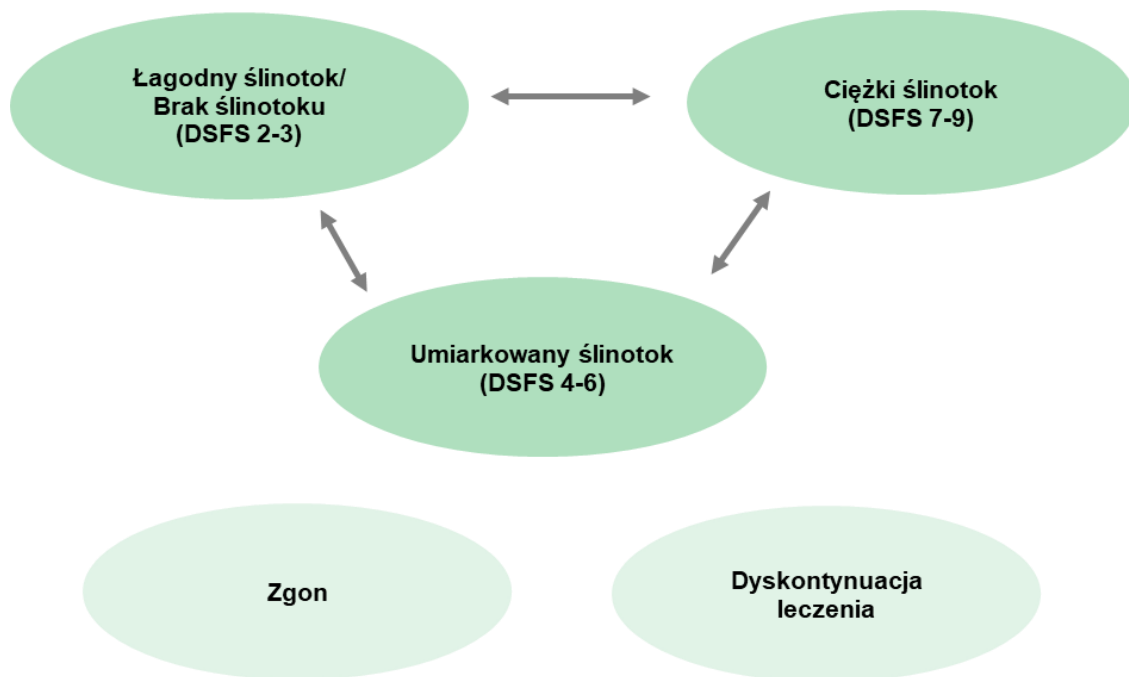


W raporcie *EPAR 2016* przedstawiono różne podejścia do leczenia patologicznego ślinotoku, które różnią się w zależności od kraju oraz ciężkości ślinotoku. W Holandii GLI stosowany jest w leczeniu przerywanym, co wydaje się rozsądnym podejściem, ze względu na maksymalizowanie korzyści zdrowotnych w zależności od tego, czy korzyść ze zmniejszania ślinotoku przewyższa niekorzyść zdarzeń niepożądanych, czy na odwrót. Zatem w niniejszej analizie przyjęto możliwość powrócenia do terapii bromkiem glikopirionium po zaprzestaniu jego stosowania w przypadku powrotu do stanu ciężkiego ślinotoku (ze stanu *umiarkowanego ślinotoku* lub stanu *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku*).

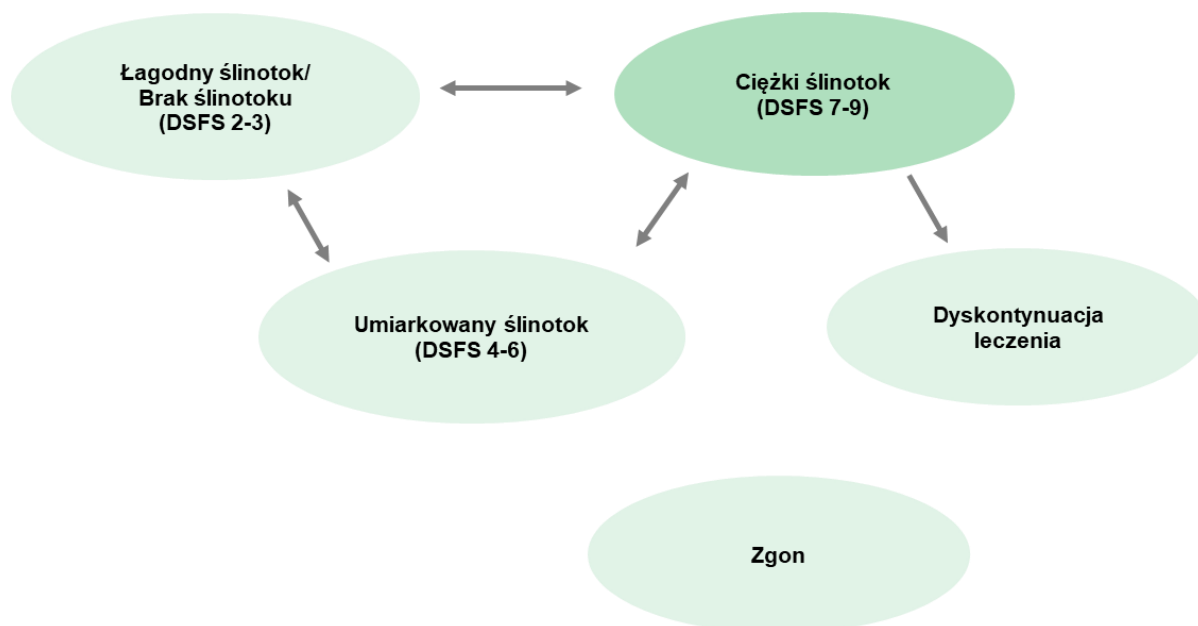
Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 2-tygodniowych (co odpowiada najmniejszemu okresowi między obserwacjami, dotyczącymi oceny odpowiedzi na leczenie chorych, w uwzględnionych badaniach klinicznych) w horyzoncie 52-tygodniowym. Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. Kolorem ciemniejszym zielonym zaznaczono stany, w których chory w ramieniu GLI jest leczony bromkiem glikopironium (w pozostałych stanach chory w ramieniu GLI nie stosuje leku; kolor jaśniejszy zielony).

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (do 8 tygodnia leczenia włącznie)



Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (po 8 tygodniach leczenia)



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan *ciężkiego ślinotoku*. W tym stanie chory może pozostać do momentu redukcji ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu *umiarkowanego ślinotoku* lub do stanu *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku*), do 24 tygodnia (chorzy, którzy leczą się GLI do 24 tygodnia i pozostają stale w stanie ciężkiego ślinotoku są uznawani za chorych nieodpowiadających na leczenie; tacy chorzy przechodzą do stanu *dyskontynuacja leczenia*), do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wyłącznie w ramieniu GLI⁵; wówczas przechodzi do stanu *dyskontynuacja leczenia*) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu *zgon*).

Stany *umiarkowanego ślinotoku* oraz *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku* są stanami przejściowymi. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. W stanie *umiarkowanego ślinotoku* oraz *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku* chory w ramieniu

⁵ W ramieniu brak leczenia chorzy nie mogą przejść do stanu przerwanie leczenia. Konserwatywnie założono zatem, że w tym ramieniu u chorych nie mogą wystąpić zdarzenia niepożądane.

GLI otrzymuje leczenie w postaci bromku glikopironium aż do 8 tygodnia⁶ od rozpoczęcia terapii włącznie. Po 8 tygodniach terapii wszyscy chorzy znajdujący się w tych stanach przestają stosować bromek glikopironium. Również chorzy, którzy przechodzą, po co najmniej 8. tygodniach leczenia, ze stanu ciężkiego ślinotoku do jednego z tych stanów, przestają stosować lek.

Chory w stanie *umiarkowanego ślinotoku* (nieleczony bromkiem glikopironium) pozostaje do momentu redukcji ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku*), pogorszenia ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu *ciężkiego ślinotoku* i wraca do stosowania bromku glikopironium) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu *zgon*).

Chory w stanie *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku* (nieleczony bromkiem glikopironium) pozostaje do momentu pogorszenia ślinotoku (wówczas przechodzi do stanu *umiarkowanego ślinotoku* lub do stanu *ciężkiego ślinotoku*, w którym wraca do stosowania bromku glikopironium) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu *zgon*).

Chory w stanie *umiarkowanego ślinotoku* lub stanie *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku* (leczony bromkiem glikopironium; co jest możliwe jedynie w ramieniu GLI do 8. tygodnia terapii) może przechodzić do tych samych stanów, co w przypadku chorego nieleczonego bromkiem glikopironium, natomiast w tym okresie mogą również wystąpić ciężkie działania niepożądane (wówczas chory przechodzi do stanu *dyskontynuacja leczenia*).

Stan *dyskontynuacja leczenia* jest stanem przejściowym, w którym chory bezpowrotnie przestaje stosować bromek glikopironium. U chorych znajdujących się w tym stanie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane lub długotrwała nieskuteczność/nietolerancja leczenia, które uniemożliwiają dalsze stosowanie bromku glikopironium. W tym stanie chory pozostaje aż do śmierci (wówczas przechodzi do stanu *zgon*).

⁶ W przypadku szacowania minimalnego czasu stosowania GLI rozważono następujące warianty. Niektórzy chorzy będą stosować się wyłącznie do zaleceń otrzymywanych na co trzymiesięcznych wizytach lekarskich (dyskontynuacja będzie mogła zatem nastąpić po co najmniej 12 tygodniach; wariant maksymalny), natomiast inni chorzy przestaną stosować lek natychmiast po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. 4 tygodnie przyjęte w wariantcie minimalnym uznano za minimalny czas terapii ze względu na to, że zwiększanie dawki do docelowego poziomu 5 może nastąpić najszybciej po 4 tygodniach. W analizie podstawowej przyjęto kompromis między 4 a 12 tygodniami (dane z badań klinicznych).

W wariancie podstawowym przyjęto, że w przypadku wystąpienia zaburzeń spodziewanych, zależnych od dawki, chory nie przerywa leczenia bromkiem glikopironium. Zatem przyjęto, że taki chory pozostaje w stanie zdrowia, w którym znajdował się przed wystąpieniem zaburzeń.

Stanem końcowym w modelu jest stan *zgon*. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

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

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W niniejszej analizie rozpatrywano przejścia między stanami w modelu dwuetapowo. W pierwszym etapie, na podstawie efektywności klinicznej interwencji oraz komparatora modelowano rozkład stanów ciężkości ślinotoku (stan *ciężkiego ślinotoku*, *umiarkowanego ślinotoku* oraz *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku*; rozdział 5.2.1.) w uwzględnionym horyzoncie czasowym. Następnie do odsetków tych zastosowano możliwość wystąpienia zgonu (jednakowa dla wszystkich chorych; rozdział 5.2.2.) lub przerwania leczenia (w zależności od ramienia leczenia, czasu od rozpoczęcia leczenia oraz aktualnego stanu zdrowia; rozdział 5.2.1.).

5.2.1. Przejścia między stanami ciężkości ślinotoku

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości ślinotoku w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone w wariancie podstawowym na podstawie wyników badań klinicznych *Zeller 2012a* i *Zanon 2021* oraz przyjętych założeń. W analizie scenariuszy wykorzystano dodatkowo badania *Zeller 2012b* oraz *Mier 2000* (zamiast badania *Zeller 2012a*).

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Zeller 2012a

W 8-tygodniowym badaniu *Zeller 2012a* chorym, stosującym bromek glikopironium lub placebo, co 2 tygodnie mierzono status odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty. Odsetki chorych w kolejnych punktach obserwacyjnych badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zeller 2012a – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej

Okres (tygodnie)	GLI		PLC	
	n (%N)	N	n (%N)	N
2	10 (52,6%)	19	0 (0,0%)	17
4	11 (57,9%)		3 (17,6%)	
6	13 (68,4%)		2 (11,8%)	
8	14 (73,7%)		3 (17,6%)	

W niniejszej analizie wyniki dla kohorty GLI przypisano modelowanym chorym w ramieniu GLI, natomiast wyniki dla kohorty PLC przypisano modelowanym chorym w ramieniu braku leczenia.

Zanon 2021

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

Tabela 3.

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

Pacjent	Obfitość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (<i>drooling severity scale</i>)			Częstość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (<i>drooling frequency scale</i>)		
	Przed	W trakcie	Różnica	Przed	W trakcie	Różnica
1	5	2	3	4	2	2

Pacjent	Obfitość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (<i>drooling severity scale</i>)			Częstość ślinotoku przed oraz w trakcie stosowania GLI (<i>drooling frequency scale</i>)		
	Przed	W trakcie	Różnica	Przed	W trakcie	Różnica
2	4	3	1	4	3	1
3	5	3	2	4	4	0
4	4	3	1	3	2	1
5	5	2	3	4	2	2
6	5	4	1	4	4	0
7	4	2	2	4	2	2
8	5	4	1	4	3	1
9	5	5	0	4	4	0
10	4	2	2	3	2	1
11	1	1	0	2	2	0
12	5	5	0	4	4	0
13	5	2	3	4	2	2
14	5	5	0	4	4	0
15	4	3	1	4	2	2
16	3	3	0	3	3	0
17	4	4	0	3	3	0
18	3	2	1	3	3	0
19	5	5	0	4	4	0
20	5	1	4	4	1	3
21	3	2	1	3	3	0
średnia	4,24	3,00	1,24	3,62	2,81	0,81

Zeller 2012b

Populacja jednoramiennego badania *Zeller 2012b* obejmowała chorych z wyjściowym wynikiem ≥ 5 punktów w skali mTDS, którzy następnie przyjmowali glikopirionium. Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako odsetek chorych odpowiadających na leczenie na podstawie zmniejszenia wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty na przestrzeni 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 4.
Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zeller 2012b – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej

Okres (tygodnie)	GLI	
	n (%N)	N
4	48 (40,3%)	119
8	59 (52,7%)	112
12	61 (56,5%)	108
16	59 (56,7%)	104
20	55 (54,5%)	101
24	68 (52,3%)	130

Mier 2000

Badanie *Mier 2000* przeprowadzono w celu oceny wpływu dawki GLI na skuteczność leczenia, zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku mTDS o co najmniej 4 punkty. W badaniu tym ślinotok poprawiał się wraz ze zwiększaniem dawki. Średni wynik dla dzieci kończących badanie wyniósł 6,0 przy pierwszym poziomie dawkowania, 4,5 przy drugim poziomie dawkowania, 3,6 przy trzecim poziomie dawkowania, 2,6 przy czwartym poziomie dawkowania oraz 2,3 po 4 tygodniach przy najwyższej dawce. Wykorzystane odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu *Mier 2000* – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej

Poziom dawkowania	Odpowiadający okres leczenia (tydzień)	GLI	
		n (%N)	N
1	1	12%	27*
2	2	38%	
3	3	54%	
4	4-8	81%	

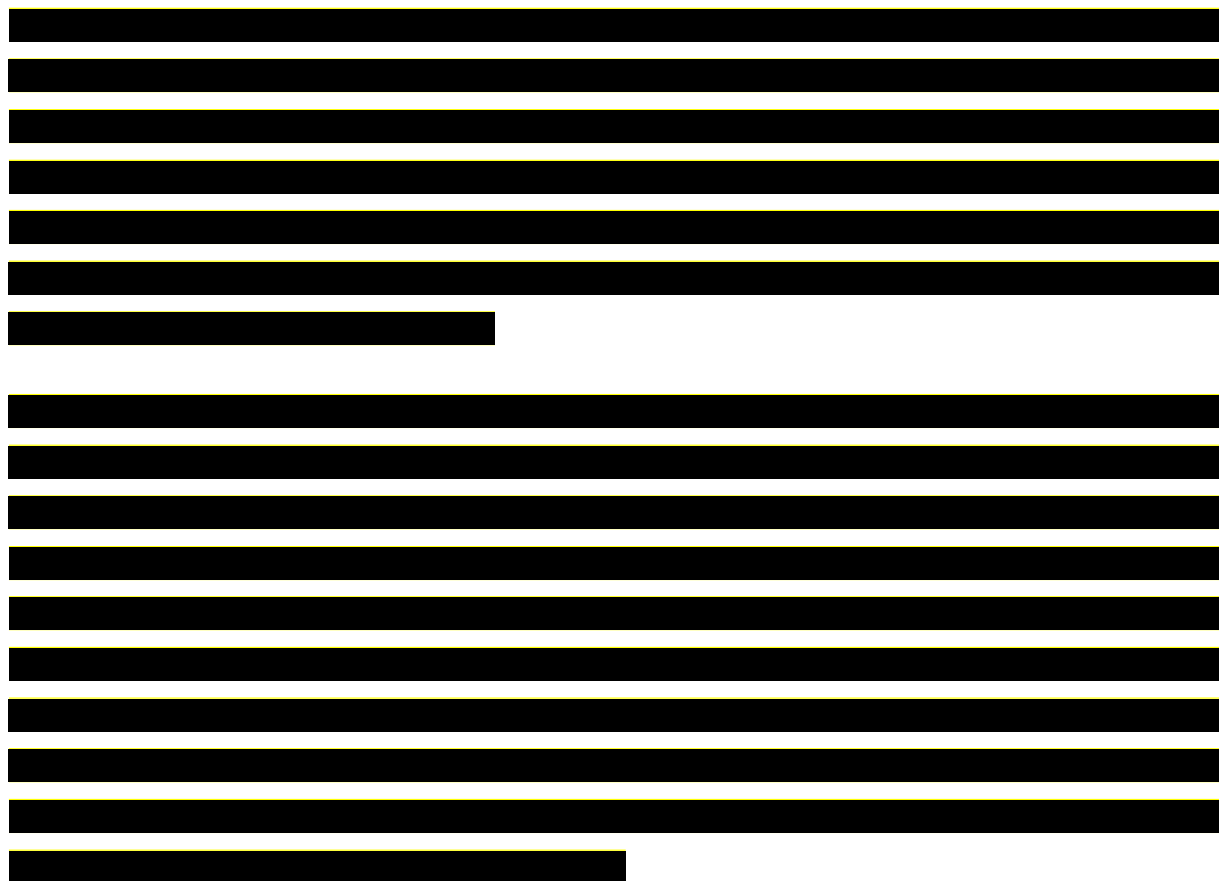
*spośród włączonych 39 pacjentów, 27 osób ukończyło badanie

ANALIZA BADAŃ KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONA W MODELOWANIU

Ze względu na to, że wyniki kliniczne w badaniu *Zeller 2012a* dotyczą innej skali niż te określone w *Zanon 2021*, w analizie wykorzystano mapowanie skali mTDS do skali DSFS na podstawie publikacji *NICE TA605*, w której przeprowadzono podobne mapowanie (ze skali TSG do skali DSFS; warto zaznaczyć, że opisy nasilenia i częstotliwości ślinienia dla skal TSG i mTDS są identyczne).

Tabela 6.
Mapowanie skali mTDS do DSFS wykorzystane w niniejszej analizie (na bazie mapowania TSG do DSFS z NICE TA605)

Wynik mTDS	Stopień nasilenia i częstotliwości ślinienia	Wynik DFS	Wynik DSS	Wynik DSFS (DFS + DSS)
1	Suchy: nigdy się nie ślini	2	1	3
2	Łagodne: tylko wargi są mokre; od czasu do czasu	2	2	4
3	Łagodne: tylko wargi są mokre; często	3	2	5
4	Umiarkowane: mokro na wargach i brodzie; od czasu do czasu	2	3	5
5	Umiarkowany: mokro na wargach i brodzie; często	3	3	6
6	Poważny: ślini się do stopnia, w którym ubranie staje się wilgotne; sporadycznie	2	4	6
7	Poważny: ślini się do tego stopnia, że odzież staje się wilgotna; często	3	4	7
8	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; sporadycznie	2	5	7
9	Obfite: ubranie, ręce, taca i przedmioty stają się mokre; często	3	5	8



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W alternatywnym scenariuszu przyjęto, że w ramieniu *braku leczenia* wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przechodzą do stanu *umiarkowanego ślinotoku*. Jest to zatem wariant minimalizujący skuteczność kliniczną PLC wskazaną w badaniu *Zeller 2012a*.

Jak wspomniano wcześniej, po 8 tygodniu leczenia bromkiem glikopironium (kompromis między 4 a 12 tygodniami leczenia – dane z badań klinicznych) nastąpić ma ocena odpowiedzi na leczenie i decyzja o kontynuacji lub przerwaniu leczenia, ze względu na wysoki stosunek ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych do korzyści zdrowotnych. Badanie kliniczne *Parr 2017* wykazuje, że skuteczność kliniczna uzyskana w 4 tygodniu terapii utrzymuje się co najmniej do 12 tygodnia (Tabela 7.). Zatem ze względu na to, że badanie *Zeller 2012a* było przeprowadzone w okresie 8-tygodniowym, rozkład stanów ciężkości ślinotoku: dla 8 tygodnia (w ramieniu GLI); dla średniej arytmetycznej z 4, 6 i 8 tygodnia (w ramieniu braku leczenia); uwzględniono jako utrzymujące się do 12 tygodnia.

Tabela 7.
Średni wynik w skali DSFS uzyskany w badaniu Parr 2017

Okres (tygodnie)	GLI			
	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
4	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	33
12	7,6 (1,1)	33	4,7 (1,9)	31

MODELOWANIE RAMIENIA GLI

Wyniki jednoramiennego badania *Zanon 2021* wykorzystano w ramieniu GLI, przyjmując, że w 52 tygodniu rozkład stanów ciężkości ślinotoku odpowiada rozkładowi dla punktu czasowego „w trakcie leczenia” w tym badaniu. Odsetki chorych z odpowiednimi końcowymi wartościami w skali DSFS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Rozkład stanów ciężkości ślinotoku przyjęty w ramieniu GLI dla 52 tygodnia, na podstawie badania *Zanon 2021*



W analizie scenariuszy testowano warianty, w których skuteczność kliniczną bromku glikopironium, zaczerpniętą z badania *Zeller 2012a*, zastąpiono danymi z badania *Zeller 2012b* (scenariusz 1.) oraz *Mier 2000* (scenariusz 2.).

Dopasowano zatem skuteczność leczenia tak, aby dotyczyła 2-tygodniowych cykli modelowania. W związku z tym w scenariuszu 1. przyjęto, że 20,2% chorych w badaniu *Zeller 2012b* odpowiada na leczenie w 2 tygodniu (cykl 1; średnia arytmetyczna dla wartości w 0 i 4 tygodniu; 0% i 40,3%). Analogicznie przyjęto odsetki odpowiedzi na leczenie dla tygodnia 6, 10, 14, 18 oraz 22. Ponadto, ponieważ w badaniu *Zeller 2012b* uzyskiwano wyniki aż do 24 tygodnia, modelowanie uśrednione (między *Zeller 2012b* a *Zanon 2021*) przyjęto dla okresu 24 – 52 tygodni, zamiast dla okresu 12 – 52 tygodni (w analizie podstawowej).

Natomiast w scenariuszu 2. przyjęto, że 16,7% chorych w badaniu *Mier 2000* odpowiada na leczenie w cyklu 0 (średnia wartość dla braku dawkowania oraz poziomu 1 i 2 dawkowania; 0%, 12% i 38%) oraz 67,5% chorych w tym badaniu odpowiada na leczenie w cyklu 1 (średnia wartość dla poziomu 3 i 4 dawkowania; 54% i 81%). Ponadto założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie jest takie samo w przypadku badania *Mier 2000* jak w badaniach *Zeller 2012a* / *Zeller 2012b*. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ świadczy o pominięciu uzyskania odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy poprawili swój stan zdrowia o 3 punkty mTDS, natomiast skuteczność kliniczną badania *Mier 2000* uwzględniono wyłącznie w ramieniu GLI.

Szczegóły dotyczące modelowania w tych scenariuszach przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

MODELOWANIE RAMIENIA BRAKU LECZENIA

Ze względu na brak danych, wśród odnalezionych badań klinicznych, dotyczących chorych leczonych PLC/brak leczenia po 12 tygodniu, w analizie podstawowej w ramieniu braku leczenia przyjęto stały rozkład stanów ciężkości ślinotoku od 12 do 52 tygodnia. Uwzględniono powyższe założenie za najdokładniejsze dostępne dane, natomiast w analizie scenariuszy testowano wariant, w którym wszyscy chorzy w ramieniu *braku leczenia* pozostają w stanie ciężkiego ślinotoku (poza chorymi, u których wystąpił zgon) przez cały okres modelowania. Wariant ten został uwzględniony ze względu na to, że leczenie w tym ramieniu nie wymaga stosowania leków (zgodnie z przyjętymi założeniami), a więc prawdopodobne jest utrzymanie się stałego efektu wyjściowego chorego, którym jest stan *ciężkiego ślinotoku*.

5.2.1. Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia ze względu na działania/zdarzenia niepożądane uwzględniono jako prawdopodobieństwo przejścia ze stanu, w którym chory leczony jest bromkiem glikopironium do stanu *dyskontynuacja leczenia*. Przyczyny i częstości przerwania leczenia bazują na badaniu klinicznym *Parr 2017*.

Przerwanie leczenia oparto na badaniu *Parr 2017*, w którym spośród 38 pacjentów przyjmujących bromek glikopironium 7 przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym 6/7 z powodu zdarzeń spodziewanych, zależnych od dawki. Poza zdarzeniami spodziewanymi 1 pacjent przestał stosować GLI ze względu na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (nadpobudliwość). Zatem przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w okresie 12 tygodni wyniosło 2,63% (1/38), co wskazuje na **0,44%** prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl.



Podsumowanie przyjętych prawdopodobieństw przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl, w zależności od wariantu analizy, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwa przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl uwzględnione w różnych wariantach analizy

Badanie	Uwzględnienie przerwania leczenia z powodu zdarzeń spodziewanych, zależnych od dawki	
	NIE	TAK
Parr 2017	0,44% (analiza podstawowa)	3,34% (analiza wrażliwości)

W *ChPL Sialanar®* podano, że bezpieczeństwo stosowania bromku glikopironium zostało uwzględnione jedynie w badaniach o okresie leczenia nie dłuższym niż 24-tygodniowy,

w związku z powyższym przyjęto, iż dłuższe ciągłe stosowanie GLI, u chorych którzy nie odpowiadają na leczenie nie jest uzasadnione.



5.2.2. Śmiertelność

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku z podziałem na płeć, przyjęte na podstawie tablic trwania życia w 2021 roku [Tablice trwania życia 2021], które zostały uwzględnione w niniejszej analizie jako śmiertelność podstawowa.

Tabela 10.
Śmiertelność podstawowa uwzględniona w analizie, *Tablice trwania życia 2021*

Wiek	Roczne prawdopodobieństwa zgonu		
	Mężczyzn	Kobiet	Dla rozkładu płci przyjętego w analizie
3	0,00018	0,00013	0,00016
4	0,00015	0,00011	0,00013
5	0,00012	0,00010	0,00011
6	0,00010	0,00008	0,00009
7	0,00009	0,00008	0,00009
8	0,00009	0,00008	0,00009
9	0,00009	0,00008	0,00009
10	0,00009	0,00008	0,00009

Wiek	Roczne prawdopodobieństwa zgonu		
	Mężczyzn	Kobiet	Dla rozkładu płci przyjętego w analizie
11	0,00010	0,00009	0,00010
12	0,00012	0,00010	0,00011
13	0,00015	0,00012	0,00014
14	0,00019	0,00014	0,00017
15	0,00025	0,00017	0,00021
16	0,00033	0,00020	0,00027
17	0,00042	0,00022	0,00033
18	0,00053	0,00025	0,00041

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

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

Natomiast w analizie scenariuszy testowano wariant, w którym oprócz śmiertelności podstawowej uwzględniono śmiertelność związaną z porażeniem mózgowym. Oszacowano ją w oparciu o *dane GUS 2021*, artykuł *NFZ Łódź 2016* oraz *Tablice przyczyn zgonów 2021*. Zgodnie z *danymi GUS*, w 2021 r. w Polsce żyło 6 401 300 osób w wieku 3-19 lat. Natomiast liczba osób z porażeniem mózgowym to około 0,2% populacji wszystkich osób w tym wieku [NFZ Łódź 2016]. Na podstawie *Tablic przyczyn zgonów 2021* oszacowano, że liczba osób w wieku 3-19 lat w 2021 roku w Polsce, u których przyczyną zgonu było porażenie mózgowie⁷ wynosi 36 (0 dla 3 lat, 1 dla 4 lat, 2 dla 5-9 lat, 15 dla 10-14 lat, 18 dla 15-19 lat). Oszacowanie

⁷ kod ICD-10: G80.9

prawdopodobieństwa zgonu w przypadku chorego z porażeniem mózgowym w zależności od wieku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Oszacowanie śmiertelności chorych na porażenie mózgowe, uwzględnione w analizie scenariuszy

Parametr	Wiek				
	3	4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
Liczba osób w Polsce w 2021 r.	347 480	348 600	1 822 100	2 074 790	1 808 330
Liczba osób z porażeniem mózgowym w Polsce w 2021 r.	695	697	3 644	4 150	3 617
Liczba zgonów w 2021 r. porażenie mózgowe	0	1	2	15	18
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu porażenia mózgowego	0,000%	0,143%	0,055%	0,361%	0,498%

Zatem w tym scenariuszu analizy wrażliwości śmiertelność w danym wieku przyjęto jako sumę prawdopodobieństwa śmiertelności podstawowej oraz śmiertelności ze względu na porażenie mózgowe.

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

5.3. Jakość życia w modelu

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

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

ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

JAKOŚĆ ŻYCIA W STANACH ZDROWIA

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

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

Tabela 12.
Mapowanie skali TSG do DSFS przedstawione w publikacji NICE TA605

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

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

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

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

na podstawie której oszacowano wartości jakości życia w stanach zdrowia (jako wartość jakości życia dla środka przedziału DSFS w danym stanie zdrowia). Wartości te wykorzystano w wariacie podstawowym niniejszej analizy (Tabela 13). W przypadku *dyskontynuacji leczenia* przyjęto, że jakość życia chorych powraca do stanu wyjściowego, którym jest stan *ciężkiego ślinotoku*, zatem jakość życia w tym stanie jest taka sama jak w stanie *ciężkiego ślinotoku*.

Tabela 13.
Wartości jakości życia przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Analiza podstawowa		
Ciężki ślinotok (DSFS 7-9)	0,3008	NICE TA605, NICE NG62
Umiarkowany ślinotok (DSFS 4-6)	0,4283	
Łagodny ślinotok/Brak ślinotoku (DSFS 2-3)	0,5346	
Dyskontynuacja leczenia	0,3008	Założenie

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
[Redacted content]		

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 28.).

JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA Z WYSTĘPOWANIEM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

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

Z uwagi na to, że nie odnaleziono źródeł, z których można by przyjąć wartości dla takiej obniżki, przyjęto brak zmniejszenia jakości życia związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (innych niż ciężkie). Warto wspomnieć, że wśród zdarzeń niepożądanych odnalezionych w badaniach klinicznych dominują zdarzenia spodziewane, zależne od dawki, które powinny zaniknąć po odpowiednim dostosowaniu dawki leku lub przerwaniu leczenia. Potencjalne niedoliczenie obniżki jakości życia w modelu byłoby zatem związane z krótkim okresem, w którym chory doświadczałby tych niedogodności.

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

dyskontynuacji leczenia chorzy nie mogą już przejść do stanu o większej wartości jakości życia).

5.4. Horyzont czasowy w modelu

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁸ Epizod stosowania leku zdefiniowano jako okres, w którym chory stosuje lek, z maksymalnymi przerwami w przyjmowaniu leku do 45. dni. W przypadku powrotu do stosowania leku po więcej niż 45. dniach, w bazie danych dodawany jest kolejny epizod stosowania leku.



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

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

5.5. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zaburzeń neurologicznych – mózgowego porażenia dziecięcego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 14.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Sialanar®, badań *Parr 2017*, *Zeller 2012b*, danych CPRD [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *cenników aptek*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne; Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leku

BROMEK GLIKOPIRONIUM

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

Tabela 15.

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

Masa ciała chorych (kg)		Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
Od	Do	poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
13	17	0,6	1,2	1,8	2,4	3
18	22	0,8	1,6	2,4	3,2	4

Masa ciała chorych (kg)		Dawka (ml leku*; 3 razy na dobę)				
Od	Do	poziom 1	poziom 2	poziom 3	poziom 4	poziom 5
23	27	1	2	3	4	5
28	32	1,2	2,4	3,6	4,8	6
33	37	1,4	2,8	4,2	5,6	6
38	42	1,6	3,2	4,8	6	6
43	47	1,8	3,6	5,4	6	6
48		1,4	2,8	4,2	5,6	6

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

Na podstawie zaleceń WHO [WHOCC] przyjęto, że DDD bromku glikopirionium wynosi 3 mg (co odpowiada przyjmowaniu leku 3 razy dziennie w pojedynczej dawce 2,5 ml). Na podstawie danych GUS 2019 (Tabela 16.) oszacowano zależność między średnią masą ciała od wieku, wśród dzieci w wieku od 3 do 14 lat w 2019 roku w Polsce.

Tabela 16.
Średnia masa ciała dzieci w wieku 3-14 lat w Polsce

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

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

Tabela 17.

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

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

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

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

Tabela 18.

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

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

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

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

[Redacted]

Tabela 18 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 7. (Tabela 28.).

6.1.2. Ceny leku

BROMEK GLIKOPIRONIUM

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

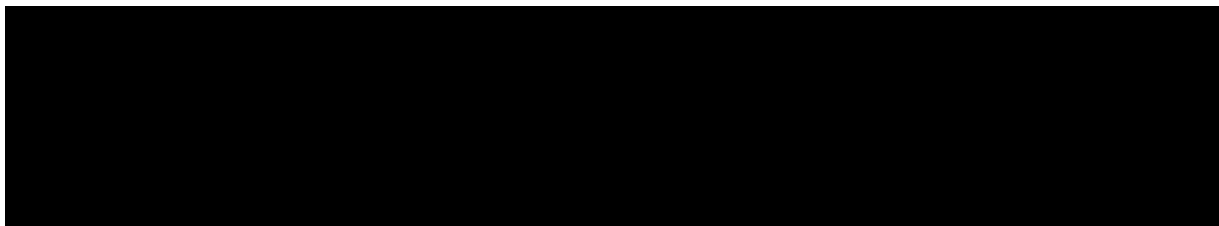
[Redacted]

[Redacted] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji*

wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 19.).

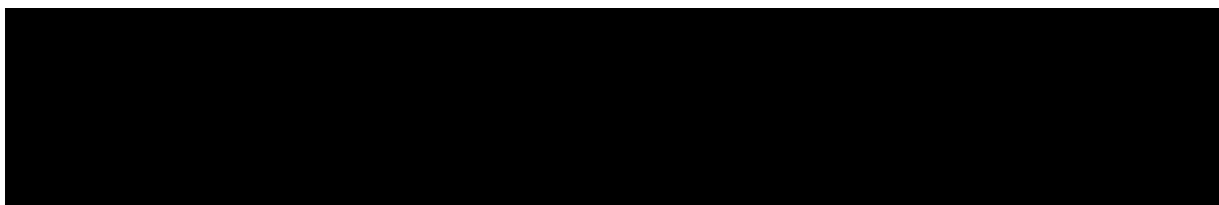
Tabela 19.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



6.1.3. Zestawienie kosztów leku

W oparciu o dawkowanie (dla poziomu 5) i ceny leku wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)



6.2. Koszty monitorowania

W ramieniu wnioskowanej technologii uwzględniono dodatkowo koszty monitorowania chorych. W okresie dostosowywania dawki uwzględniono częstość monitorowania co 14 dni, a następnie jeden raz w miesiącu. Przyjęto, iż monitorowanie chorych będzie rozliczane na podstawie *Świadczenia specjalistycznego 2. typu* (75,00 PLN, zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*).

6.3. Koszty przepisania i podania leków

Na podstawie *ChPL Sialanar®* określono, że lek Sialanar® stosowany jest w postaci roztworu i przyjmowany wyłącznie w postaci doustnej. Do podania leku potrzebna jest strzykawka doustna, przeznaczona do wielokrotnego stosowania, wraz z adapterem. Strzykawka o pojemności 8 ml oraz adapter do strzykawki znajdują się w zawartości opakowania leku Sialanar®. Po przepisaniu przez lekarza dawki bromek glikopironium może być podawany przez chorego lub rodzica chorego po zapoznaniu się z instrukcją zawartą w ulotce. Nie uwzględniano zatem dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku.

W kontekście kosztów przepisania leków w analizie podstawowej przyjęto, że raz na 12 tygodni (około 3 miesiące) chorzy będą korzystać z wizyty lekarskiej, której celem, oprócz przepisania leków⁹, będzie określenie korzyści ze stosowania interwencji oraz potencjalnego przerwania leczenia. Podejście to jest zgodne z *ChPL Sialanar®*, według którego po 24 tygodniach leczenia dalsze stosowanie leku Sialanar należy omawiać raz na 3 miesiące z lekarzem prowadzącym. Koszt wizyty lekarskiej przyjęto jako równy kosztowi *Świadczenia specjalistycznego 2. typu* (75,00 PLN, zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*).

Zgodnie z powyższym koszty przepisania i podania leku Sialanar® przyjęto na poziomie 75,00 PLN raz na 3 miesiące.

6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Częstości uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli, w zależności od przyjętego źródła. W analizie podstawowej uwzględniono działania niepożądane na podstawie publikacji *Parr 2017*. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości wykorzystane w analizie podstawowej u chorych leczonych GLI.

Tabela 21.

Częstości łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz spodziewanych, zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych w zależności od przyjętego źródła (PLN)

Zdarzenie niepożądane	Parr 2017		Zeller 2012b		CPRD	
	w horyzoncie badania (12 tygodni)	w cyklu	w horyzoncie badania (24 tygodni)	w cyklu	Częstość w horyzoncie leczenia (śr. 380,6 dni)	w cyklu
Zdarzenia niepożądane						
Zaparcia	0,316	0,061	0,204	0,019	1,014	0,037
Wymioty	b.d.*	0,000	0,175	0,016	0,876	0,032
Biegunka	b.d.*	0,000	0,175	0,016	0,640	0,024
Suchość w ustach	0,184	0,033	0,109	0,010	0,153	0,006

⁹ Przy maksymalnym dawkowaniu 6 ml leku 3 razy na dobę jedno opakowanie (250 ml) powinno starczyć na około 2 tygodnie. Zatem raz na 12 tygodni lekarz będzie przypisywał choremu 6 albo mniej opakowań leku, w zależności od masy ciała chorego oraz poziomu dawkowania (szczegóły opisano w rozdziale 6.1.1.)

Zdarzenie niepożądane	Parr 2017		Zeller 2012b		CPRD	
	w horyzoncie badania (12 tygodni)	w cyklu	w horyzoncie badania (24 tygodni)	w cyklu	Częstość w horyzoncie leczenia (śr. 380,6 dni)	w cyklu
Suchość i zaczerwienienie skóry	0,079	0,014	0,109	0,010	0,175	0,006
Przekrwienie śluzówki nosa	b.d.*	0,000	0,109	0,010	0,153	0,006
Ciężkie/poważne zdarzenia niepożądane						
Łącznie	0,026	0,0044	0,058	0,005	n/d	n/d

*w przypadku braku danych przyjęto zerową częstość zdarzeń

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

Na podstawie AKL konserwatywnie założono brak zdarzeń niepożądanych wśród chorych nieleczonych GLI.

KOSZTY JEDNOSTKOWE LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Jednorazowy koszt leczenia biegunki/wymiotów przyjęto z zgodnie *Wykazem leków refundowanych* dla najtańszego spośród refundowanych leków w leczeniu biegunki i wymiotów. Koszty te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu biegunki i wymiotów, w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Kod EAN	Grupa limitowa	Koszt za opakowanie (PLN)	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Loperamid WZF, tabl., 2 mg, 30 szt.	Loperamidi hydrochloridum	0590999 0038220	10.0, Leki przeciwbiegunkowe	3,77	7,55
Torecan, tabl. powł., 6.5 mg, 50 szt.	Thiethylperazinum	0590999 0242511	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna - postaci do podawania doustnego	17,25	24,64

Ze względu na to, że w *Wykazie leków refundowanych* nie odnaleziono leków we wskazaniu zaparcia do stosowania przez dzieci w wieku 3-17 lat, wycenę zaparcia oszacowano w oparciu o cenniki aptek, uwzględniając wyłącznie koszty ponoszone przez chorego (Tabela 24.).

W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak suchość w ustach, suchość i/lub zaczerwienienie skóry oraz przekrwienie śluzówki nosa choremu przepisana zostanie wizyta u neurologa celem dostosowania dawki lub potencjalnego odstawienia leku. Koszt jednostkowy leczenia suchości w ustach, suchości i zaczerwienienia skóry oraz przekrwienia śluzówki nosa oszacowano zatem jako koszt *Świadczenia specjalistycznego 2. typu*, który wynosi 75,00 PLN, zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. W przypadku wystąpieniu łagodnych spodziewanych zdarzeń niepożądanych po zmniejszeniu dawki organizm powinien wrócić do stanu wyjściowego, w którym zdarzenia te nie występowały.

Konserwatywnie przyjęto, że koszty wizyt spowodowanych spodziewanymi zdarzeniami niepożadanymi będą naliczane w modelu niezależnie od tego czy w danym cyklu chory odbywał wizytę u lekarza prowadzącego (rozdział 6.2.), co może powodować duplikowanie kosztów tych wizyt. Uznano jednak, że nie ma to znaczącego wpływu na zmianę wyników niniejszej analizy.

W analizie scenariuszy przyjęto, że oprócz wizyt u neurologa chory wymaga stosowania leków w leczeniu suchości w ustach, suchości i zaczerwienienia skóry lub przekrwienia śluzówki nosa.

Leki beta-adrenolityczne są stosowane w dermatologii przeciwko zaczerwienieniom skóry. Natomiast zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* suchość i zaczerwienienia skóry nie są obecne w zakresie wskazań objętych refundacją dla tych leków. Zgodnie z powyższym w wycenie wystąpienia suchości i zaczerwienienia skóry uwzględniono wyłącznie koszty ponoszone przez chorego. Koszty leków beta-adrenolitycznych (uwzględniono wyłącznie podstawy limitu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu suchości i zaczerwienienia skóry, w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Kod EAN	Grupa limitowa	Koszt (PLN)	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg, 50 szt.	Propranololi hydrochloridum	0590999 1033590	39.0 Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	0,00*	8,81

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Kod EAN	Grupa limitowa	Koszt (PLN)	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
NebivoLEK, tabl., 5 mg, 56 szt.	Nebivololum	0590762 6703597	40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	0,00*	8,18

*suchość i zaczerwienienie skóry nie zawierają się we wskazaniach refundacyjnych dla tych leków

Ze względu na to, że w *Wykazie leków refundowanych* nie odnaleziono leków we wskazaniu suchość w ustach lub przekrwienie śluzówki nosa, do stosowania przez dzieci w wieku 3-17 lat, wycenę leków stosowanych w przypadku wystąpienia suchości w ustach oraz przekrwienia śluzówki nosa oszacowano w oparciu o *cenniki aptek*, uwzględniając wyłącznie koszty ponoszone przez chorego (Tabela 24.).

Tabela 24.

Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu zapać, suchości w ustach i przekrwienia śluzówki nosa, w oparciu o cenniki aptek

Leczenie	Prezentacja	Koszt (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Zaparcia	Dicopeg Junior, proszek do sporządzania roztworu doustnego; zawiera makrogol 3350; 100 g	0,00	32,90
	Dicopeg Junior, proszek do sporządzania roztworu doustnego; 1 saszetka zawiera 5 g makrogolu 3350; 14 saszetek 5 g	0,00	27,90
	Dicopeg Junior, proszek do sporządzania roztworu doustnego; 1 saszetka zawiera 5 g makrogolu 3350; 30 saszetek 5 g	0,00	44,90
Suchość w ustach	Olit, spray do jamy ustnej i gardła, 20 ml	0,00	23,49
Przekrwienie śluzówki nosa	NasaMist Saline Spray, puszcza, 75 ml	0,00	32,00

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w wariantach podstawowym oraz w wariantach przyjętych w analizie scenariuszy przedstawiono poniżej.

Tabela 25.

Podsumowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych w wariancie podstawowym oraz wariancie alternatywnym

Zdarzenie	Analiza podstawowa			Analiza scenariuszy		
	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Źródło	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Źródło
Biegunka	3,77	7,55	Wykaz leków refundowanych	3,77	7,55	Wykaz leków refundowanych
Wymioty	17,25	24,64	Wykaz leków refundowanych	17,25	24,64	Wykaz leków refundowanych
Zaparcia	0,00	35,23*	Cenniki aptek	0,00	35,23	Cenniki aptek
Suchość w ustach	75,00	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	75,00	98,49	Cenniki aptek, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Suchość i zaczerwienienie skóry	75,00	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	75,00	83,49**	Wykaz leków refundowanych, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Przekrwienie śluzówki nosa	75,00	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	75,00	107,00	Cenniki aptek, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

*przyjęte jako średnia arytmetyczna trzech prezentacji

**koszty leków przyjęte jako średnia arytmetyczna dwóch podstaw limitu leków beta-adrenolitycznych

Koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyceniono przyjmując średnią arytmetyczną kosztu wybranych grup JGP hospitalizacji dziecięcej [Zarządzenie leczenie szpitalne], za pomocą których rozliczane są ciężkie zdarzenia występujące u dzieci w badaniach klinicznych. Uwzględnione grupy JGP wraz z średnią wyceną podano w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Podsumowanie kosztów jednostkowych leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych

Kod grupy	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa
P08 Drgawki gorączkowe	5.51.01.0014008	17,68	985,00	n/d
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	5.51.01.0014011	53,04	2 954,00	n/d
P15 Zaburzenia zachowania	5.51.01.0014015	42,64	2 375,00	n/d
P17 Choroby układu moczowo-płciowego	5.51.01.0014017	31,20	1 738,00	1 599,00
P21 Choroby układu krążenia	5.51.01.0014021	55,12	3 070,00	n/d
P49 Leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.	5.51.01.0014049	n/d	2 339,00	2 153,00
Średnia wartość punktowa			2 243,50	

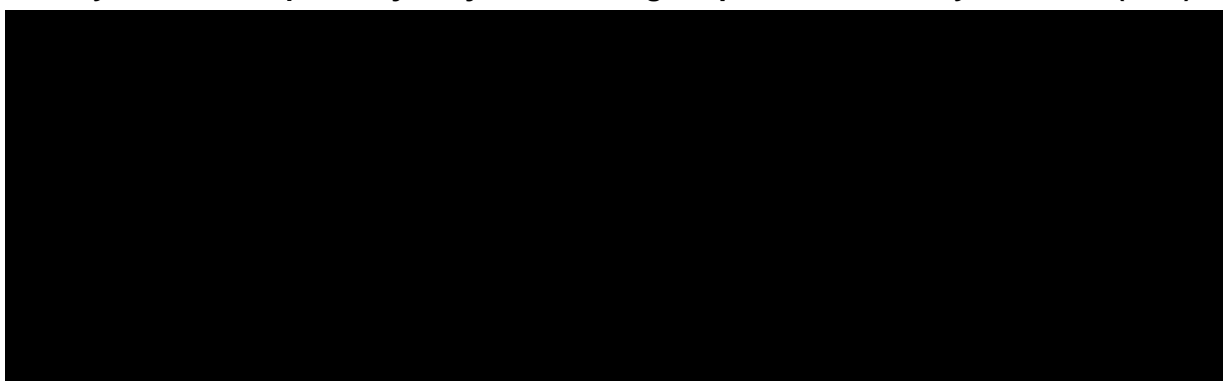
W analizie wrażliwości testowano wariant zerowych kosztów ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia.

6.5. Podsumowanie kosztów różniących

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

Tabela 27.

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

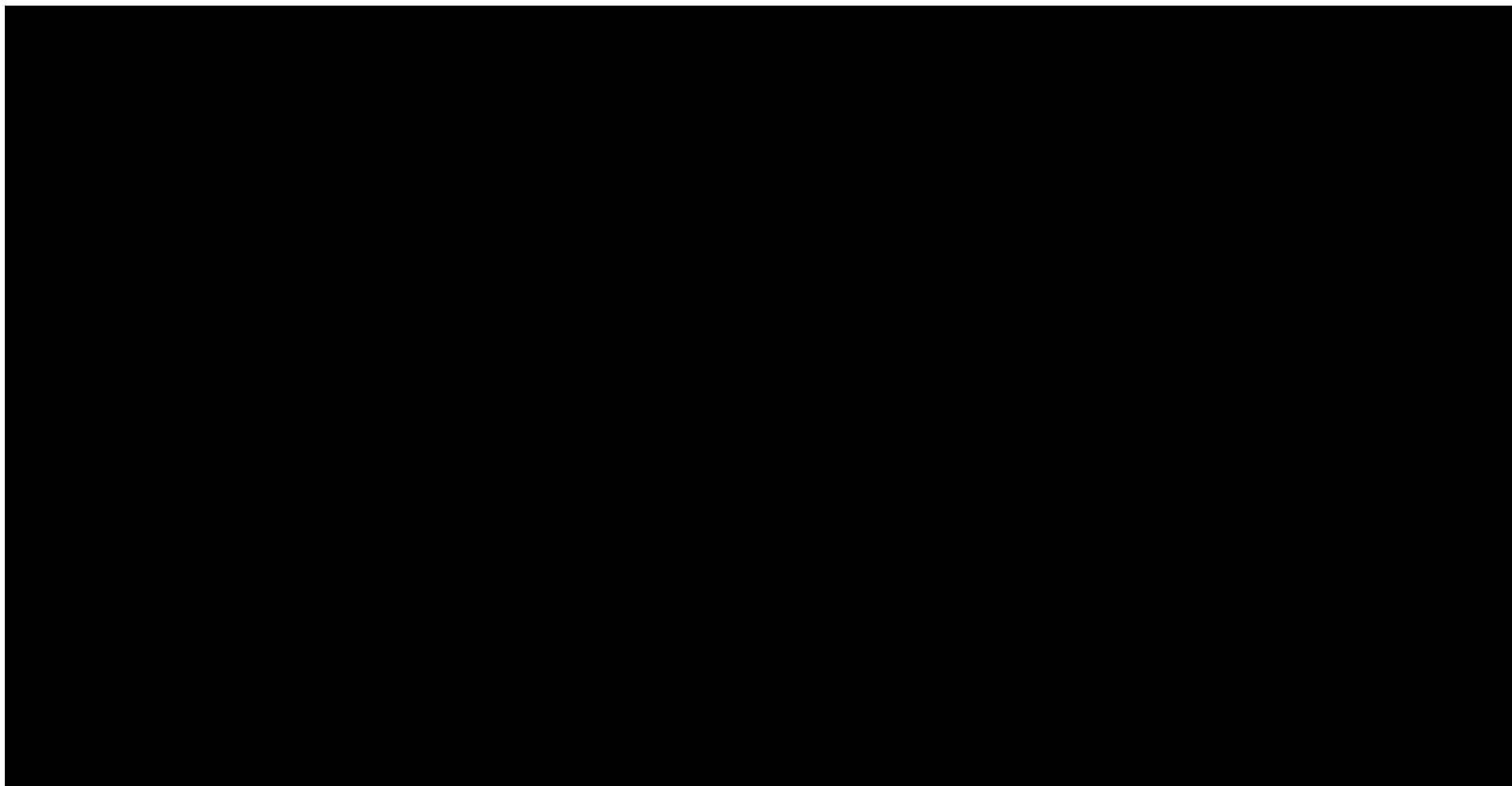


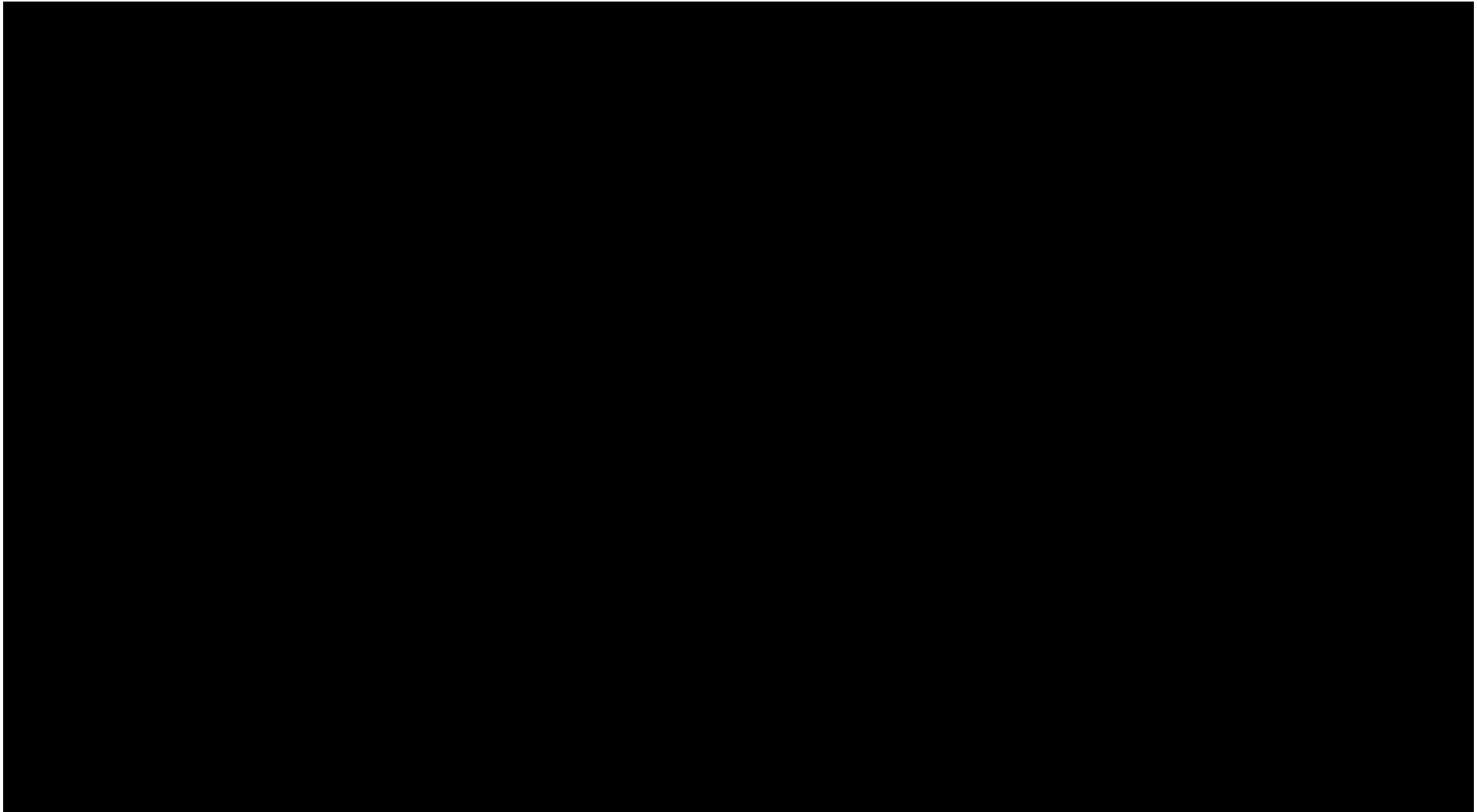


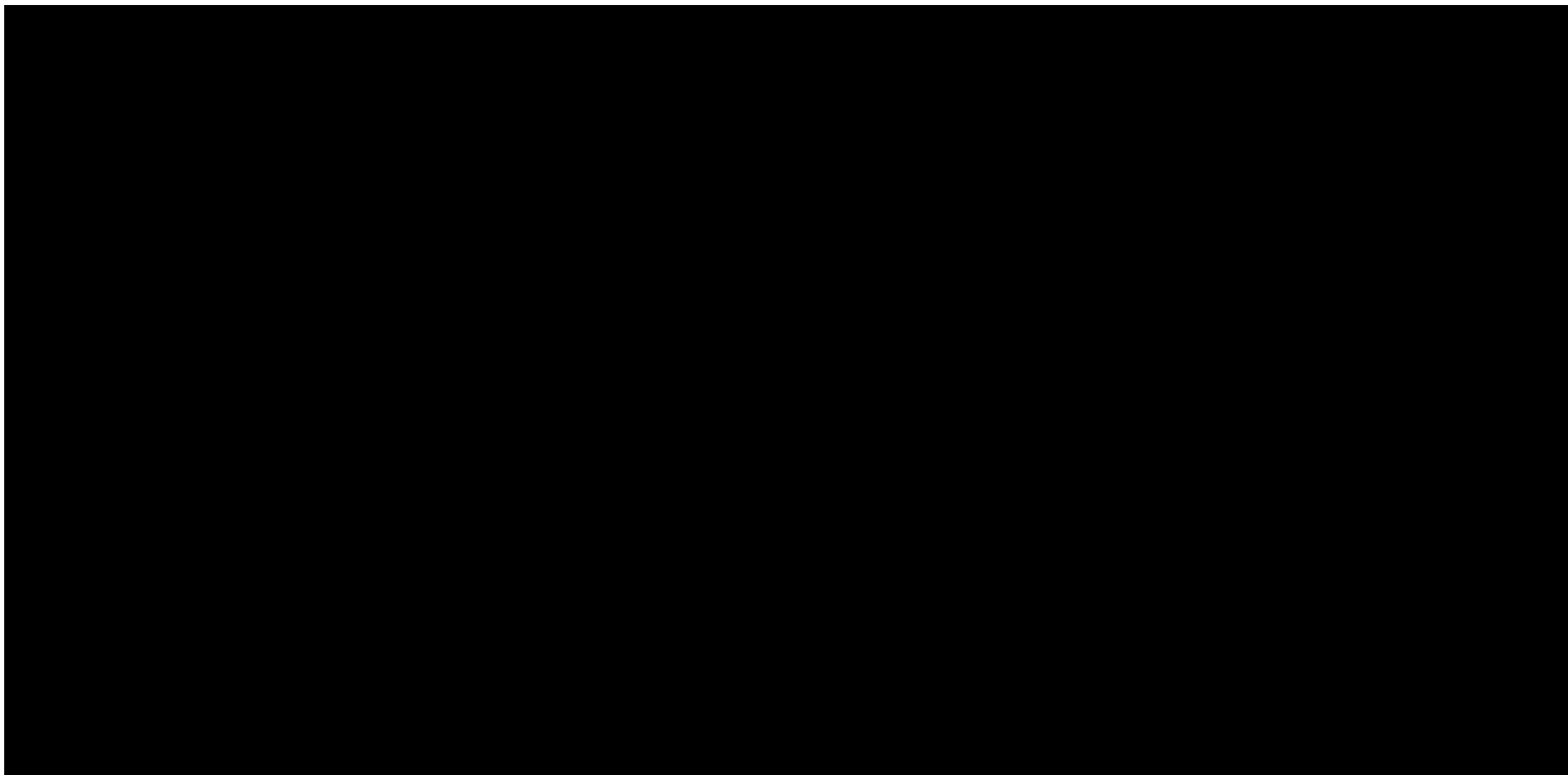
7. Założenia i dane wejściowe

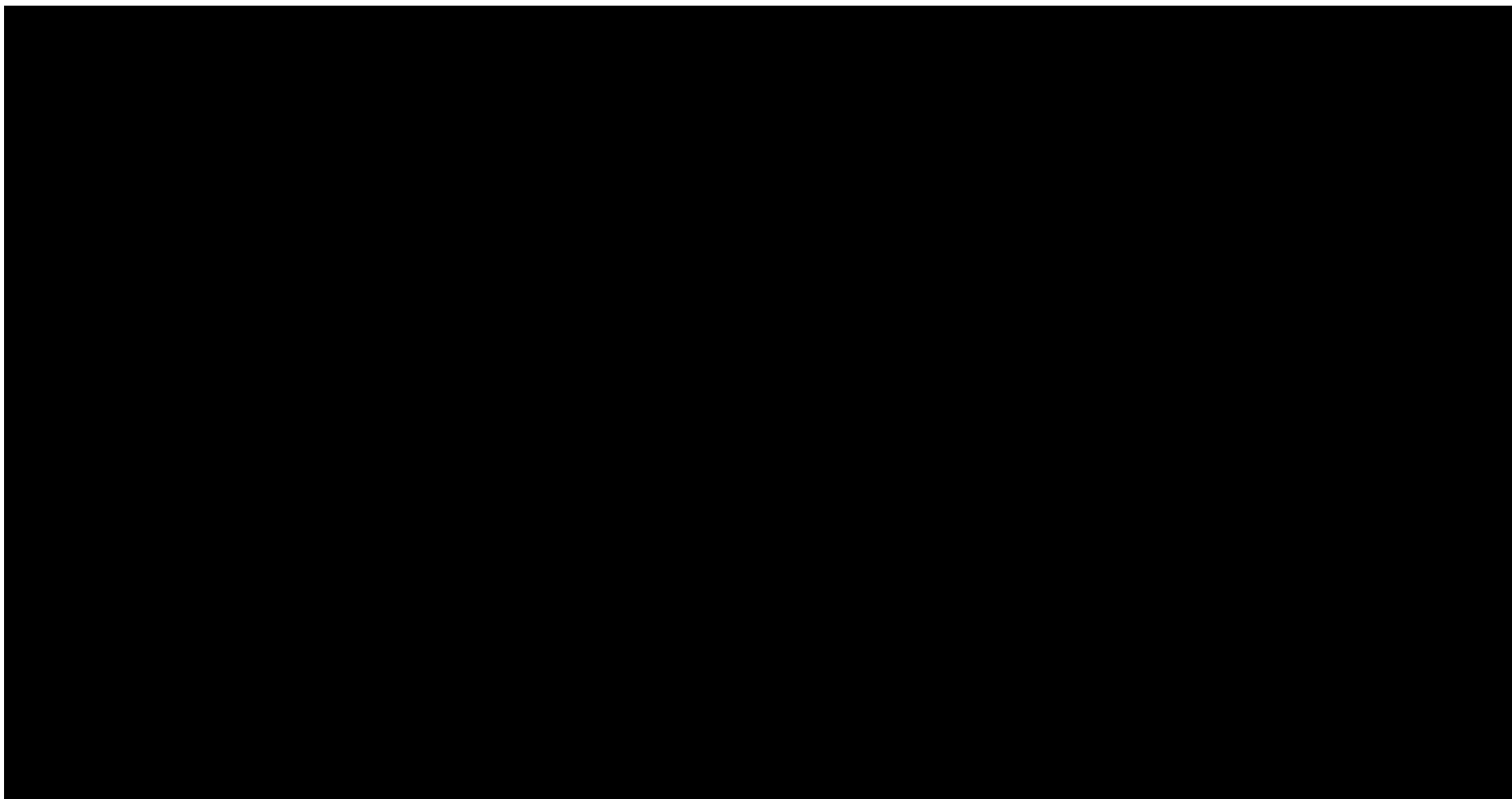
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

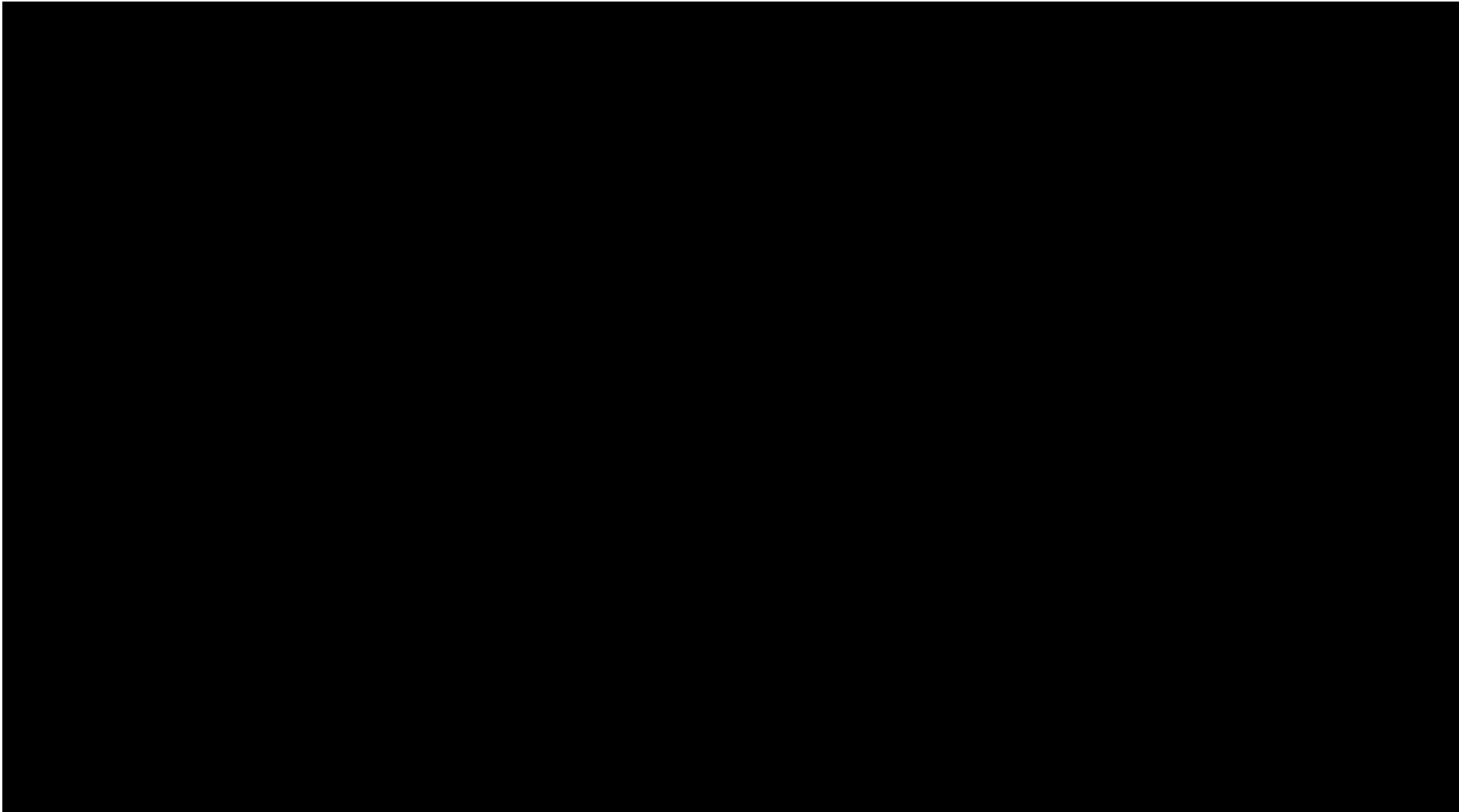
Tabela 28.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

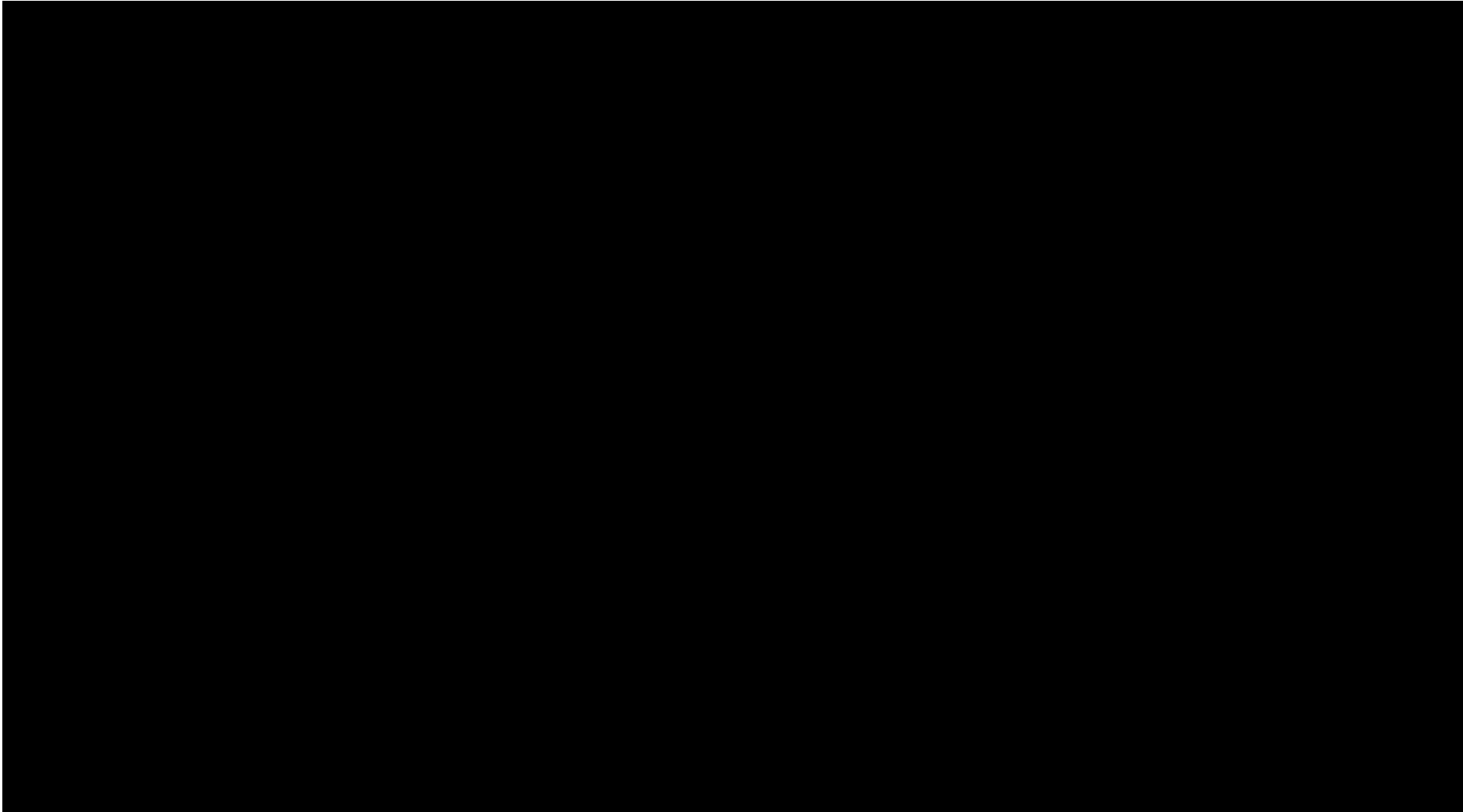
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

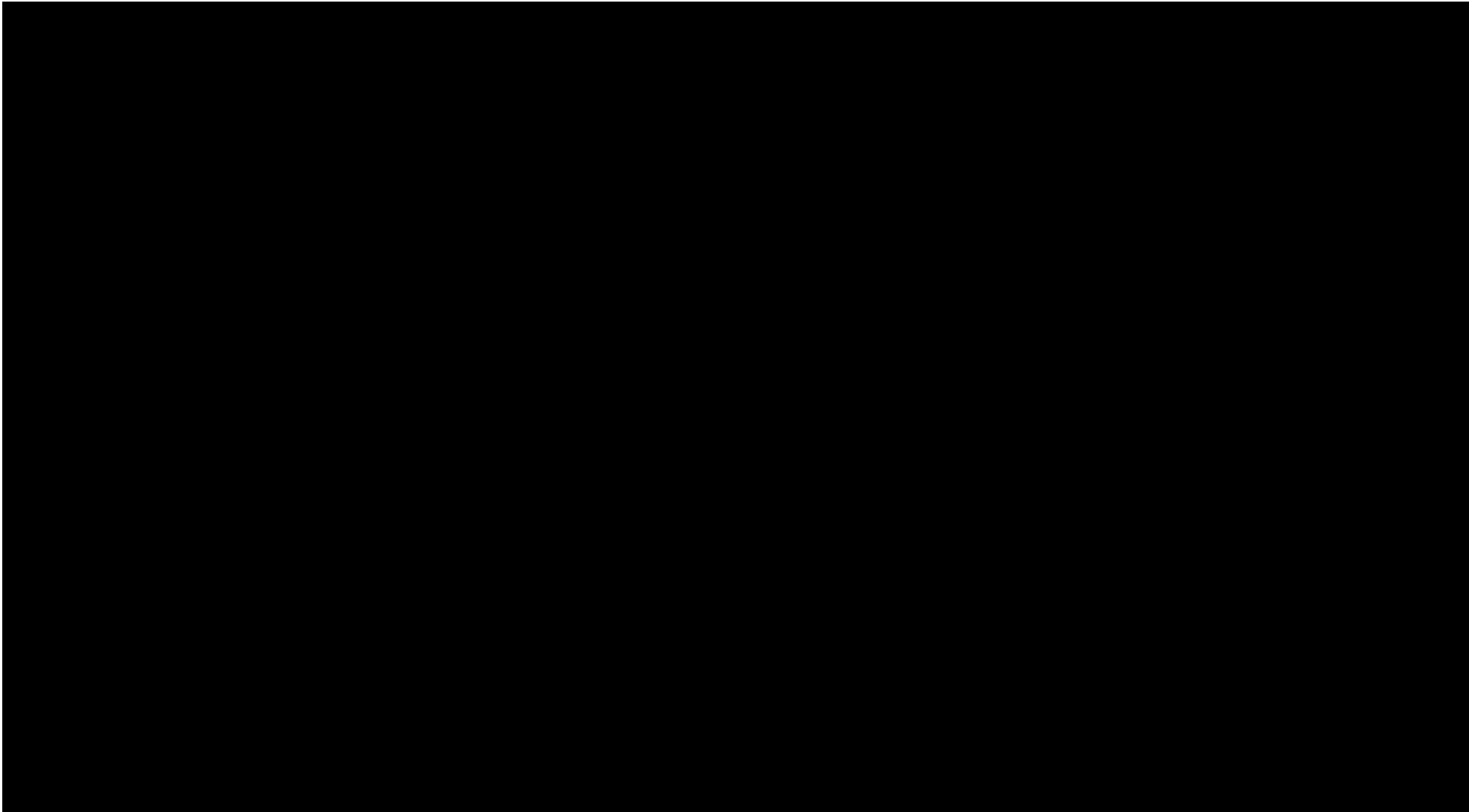


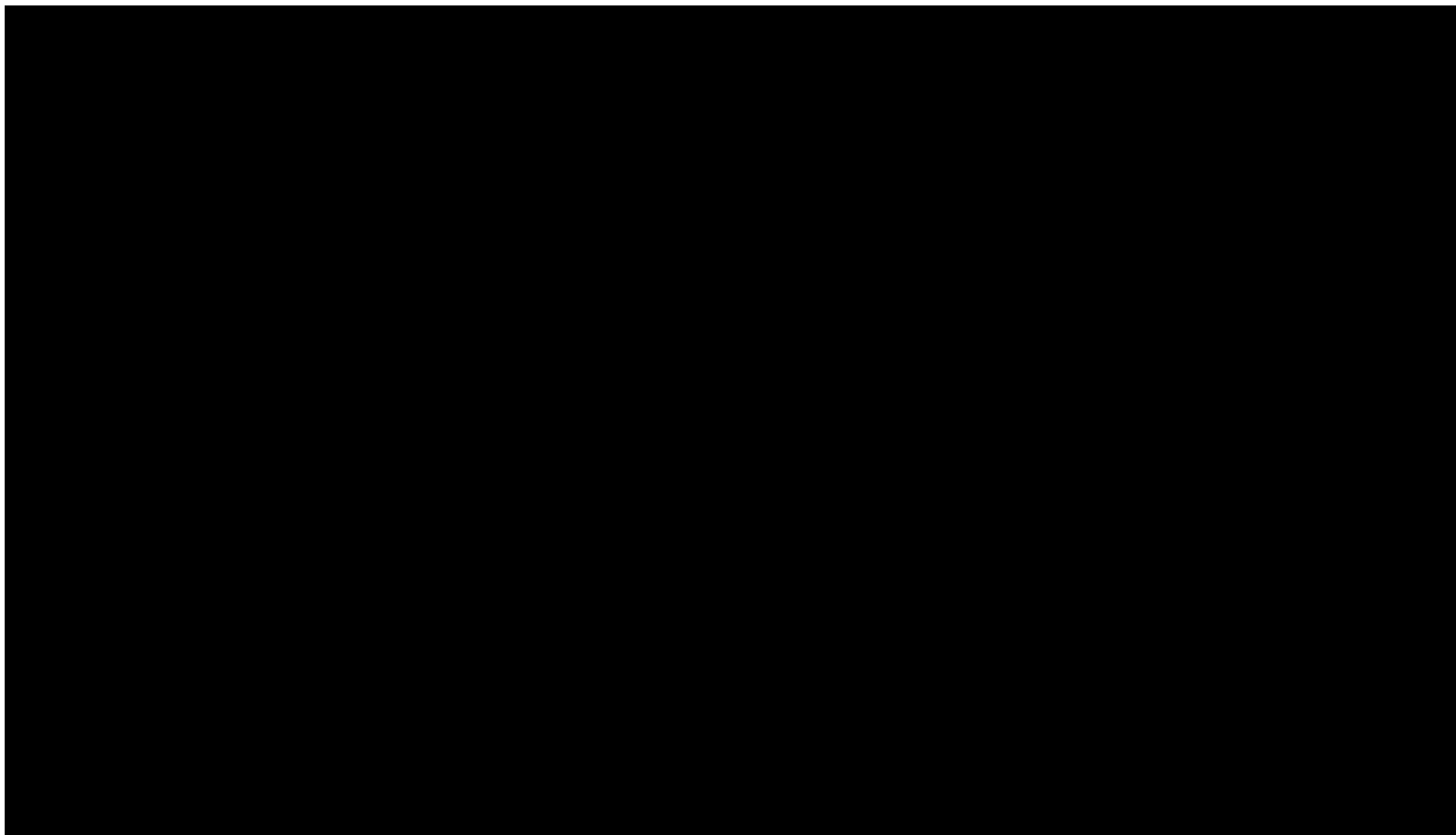


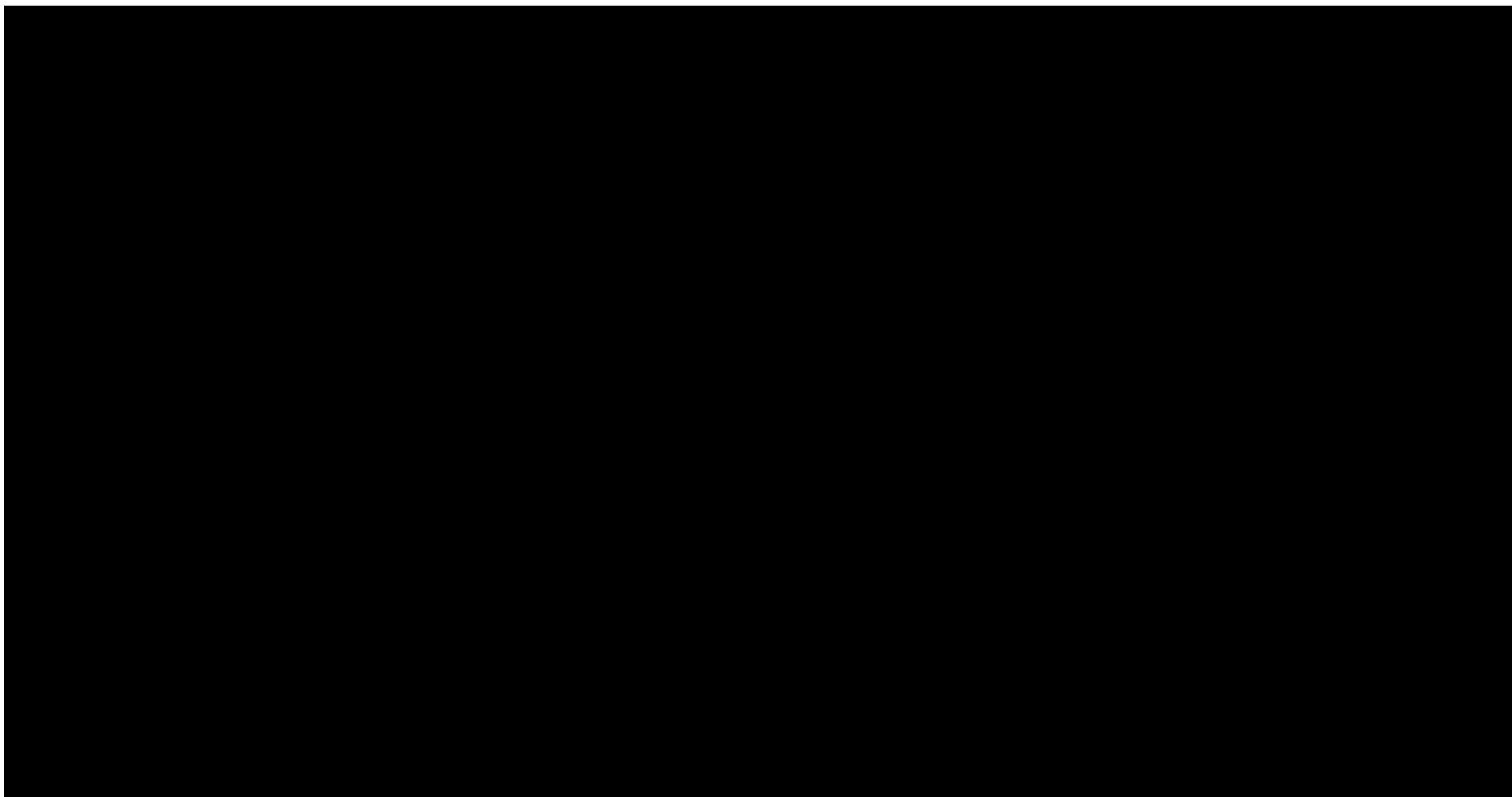


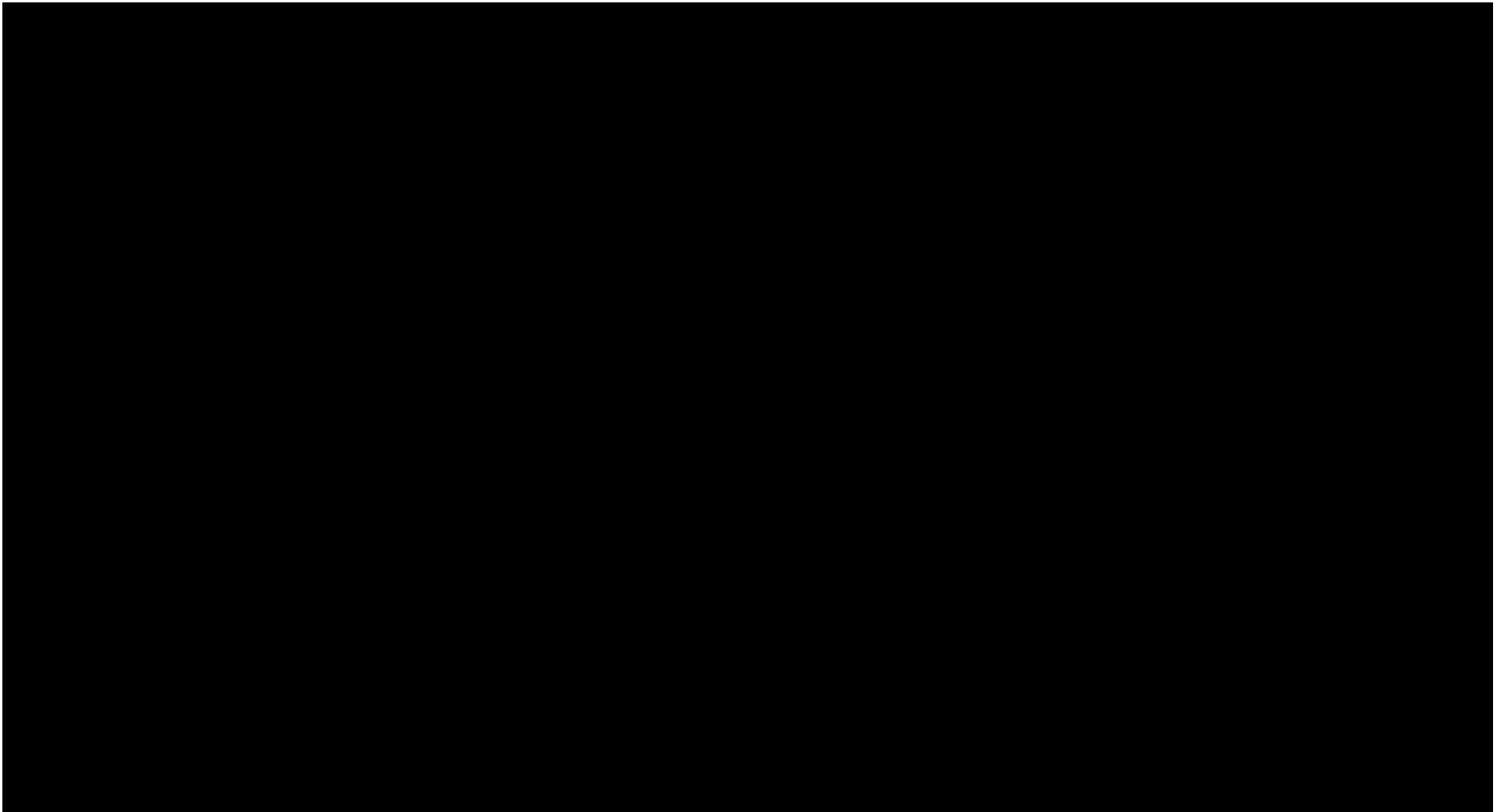












8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

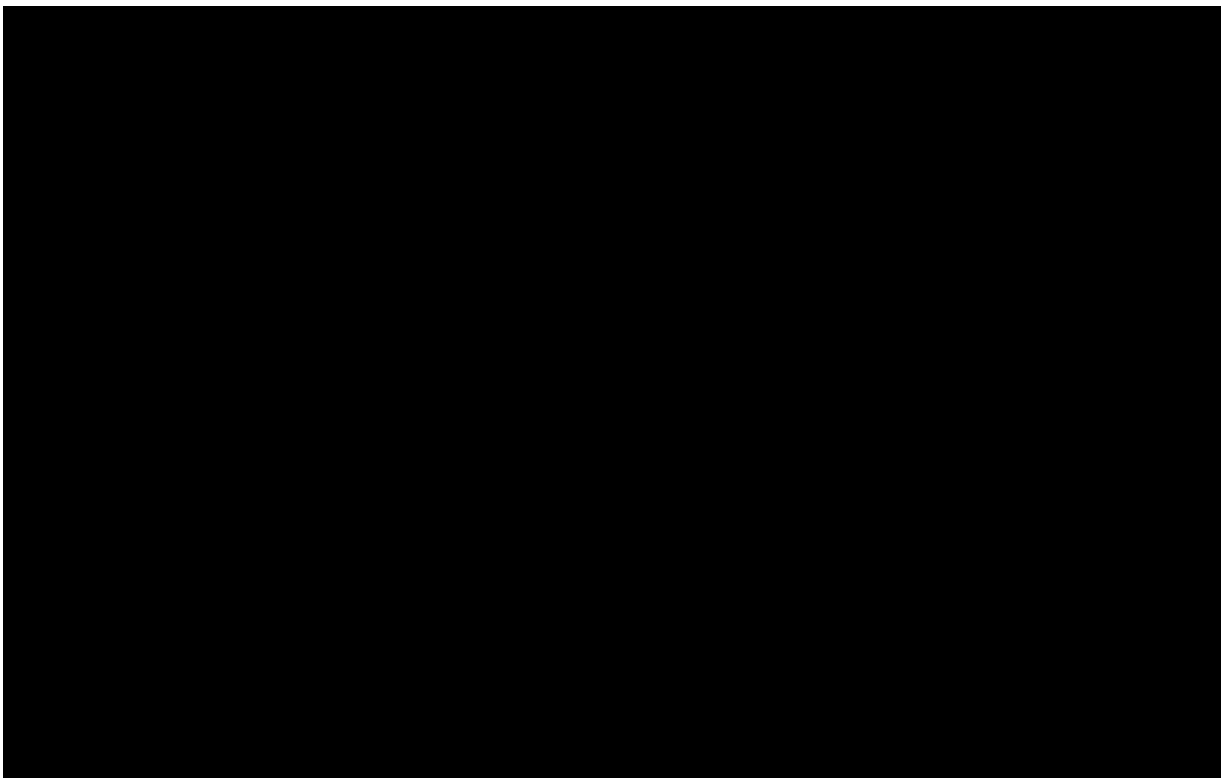
Tabela 29.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

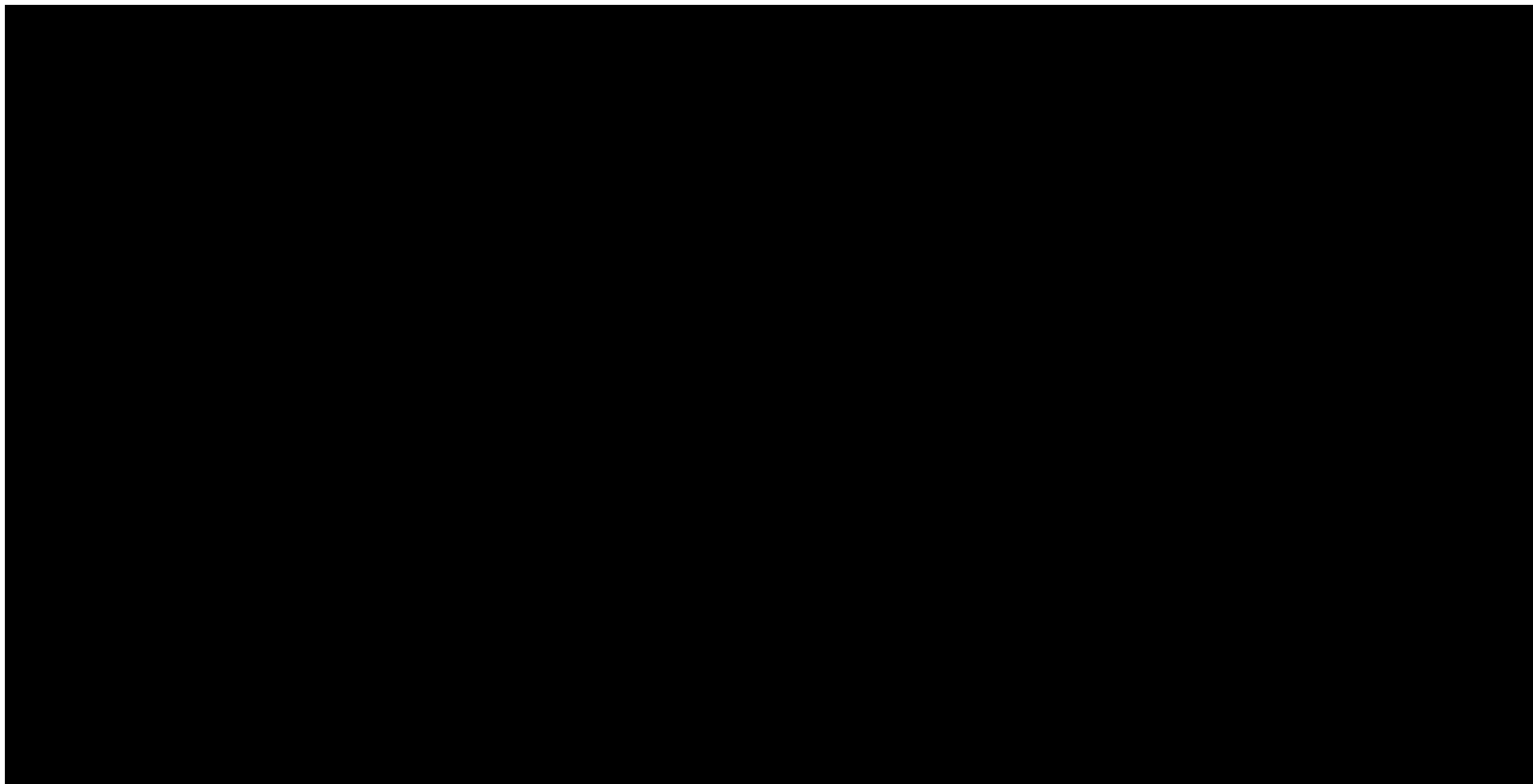
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

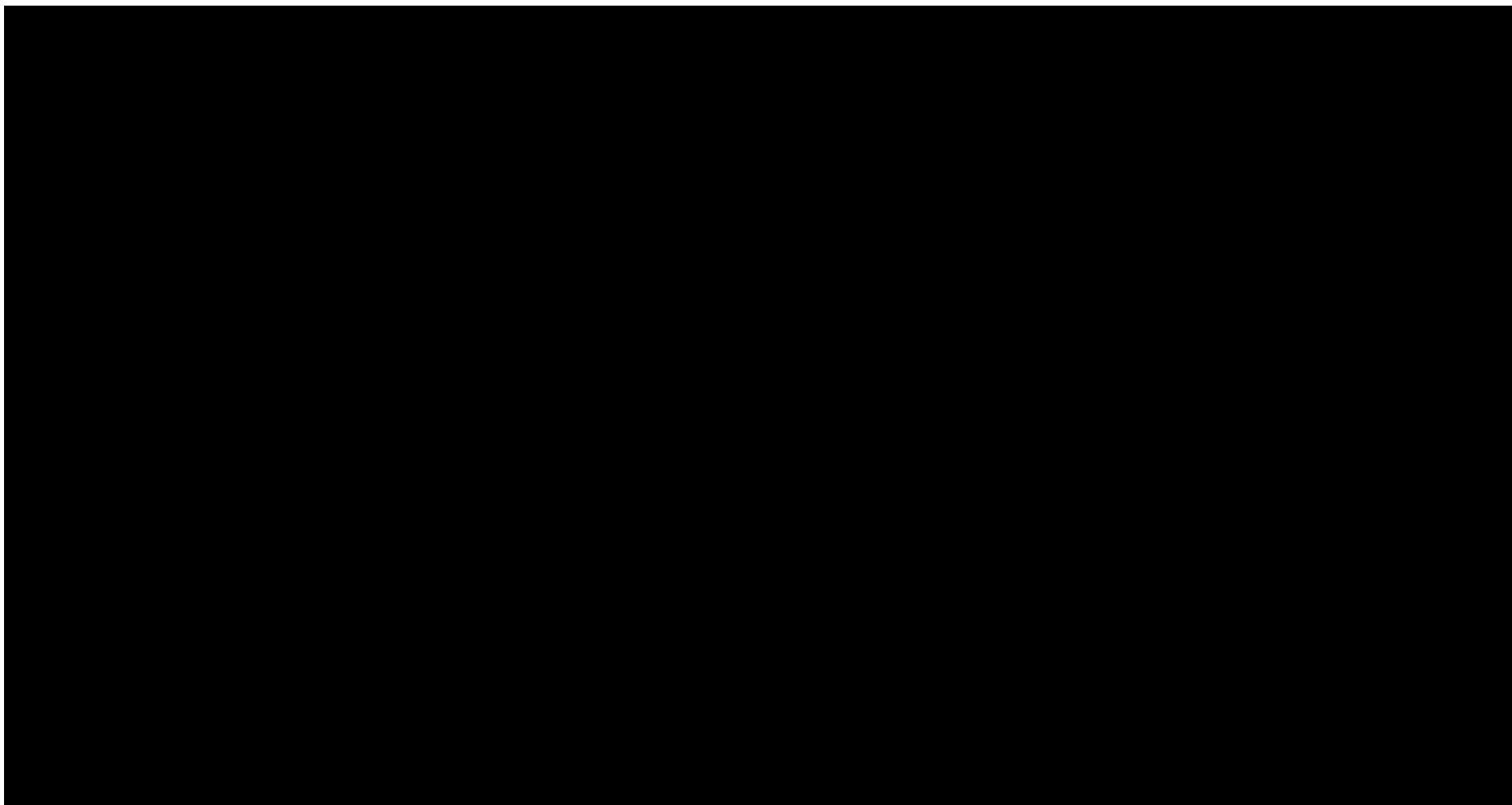
9.1. Analiza wartości skrajnych / scenariuszy

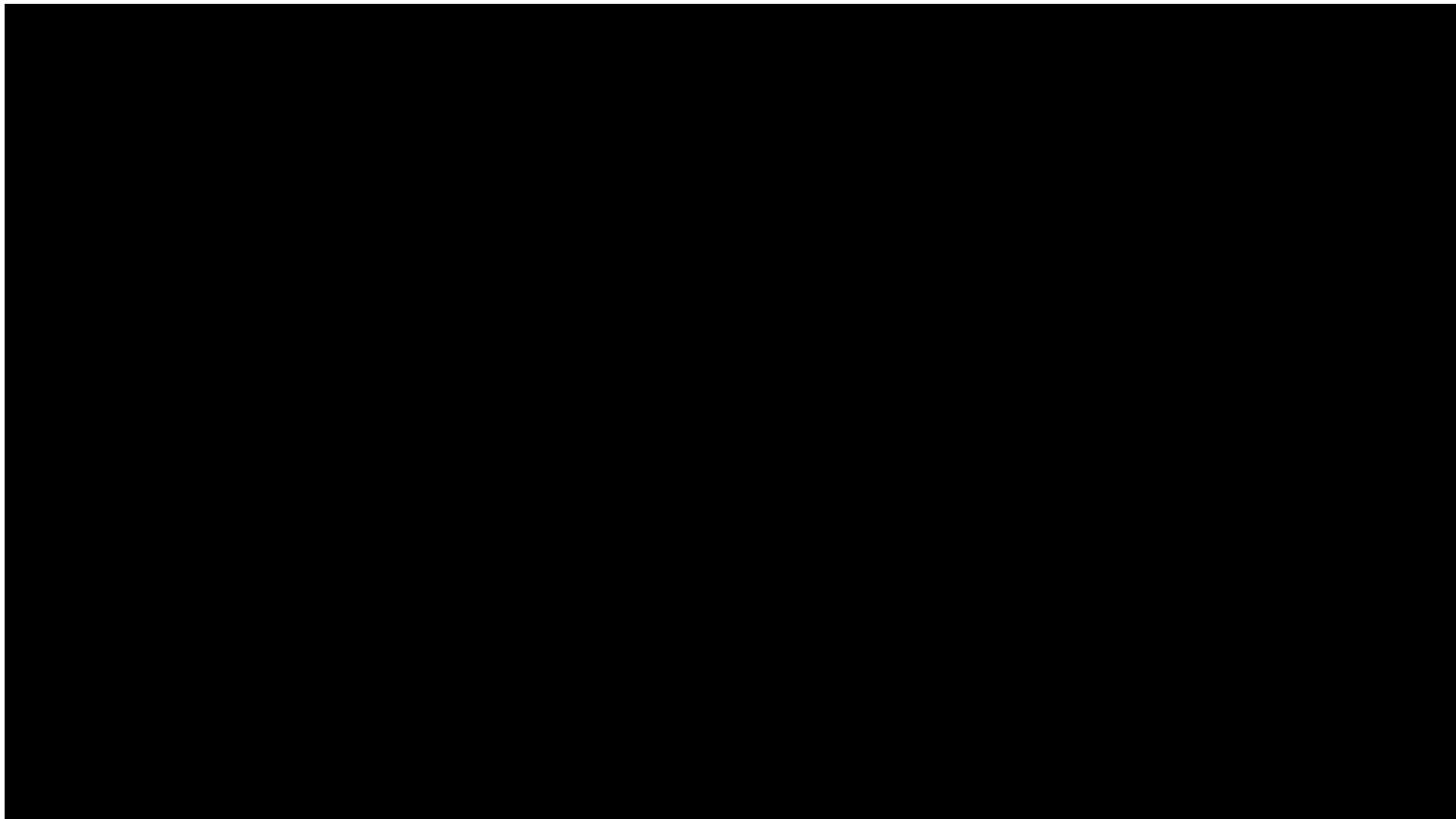
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 31.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.





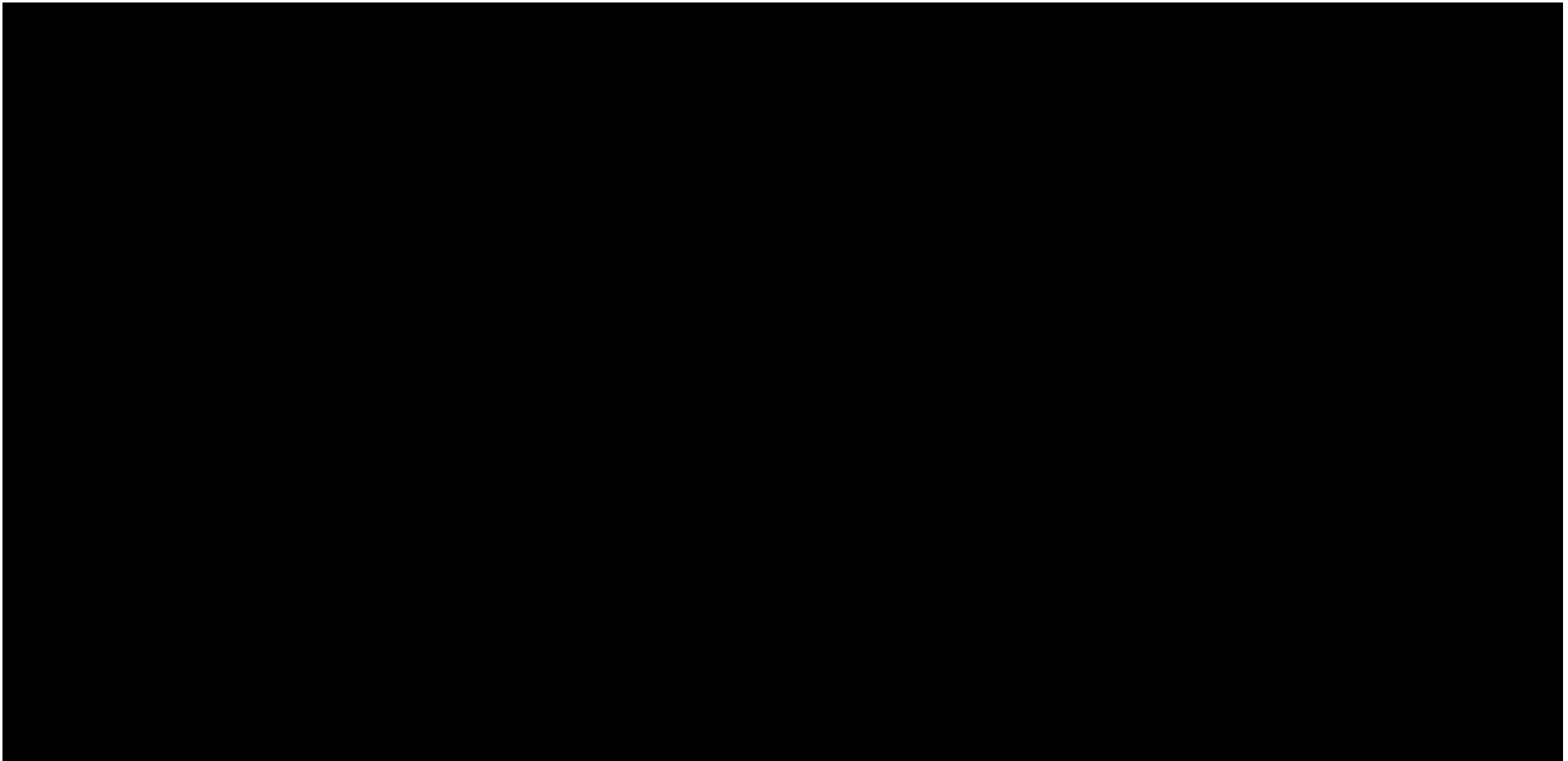
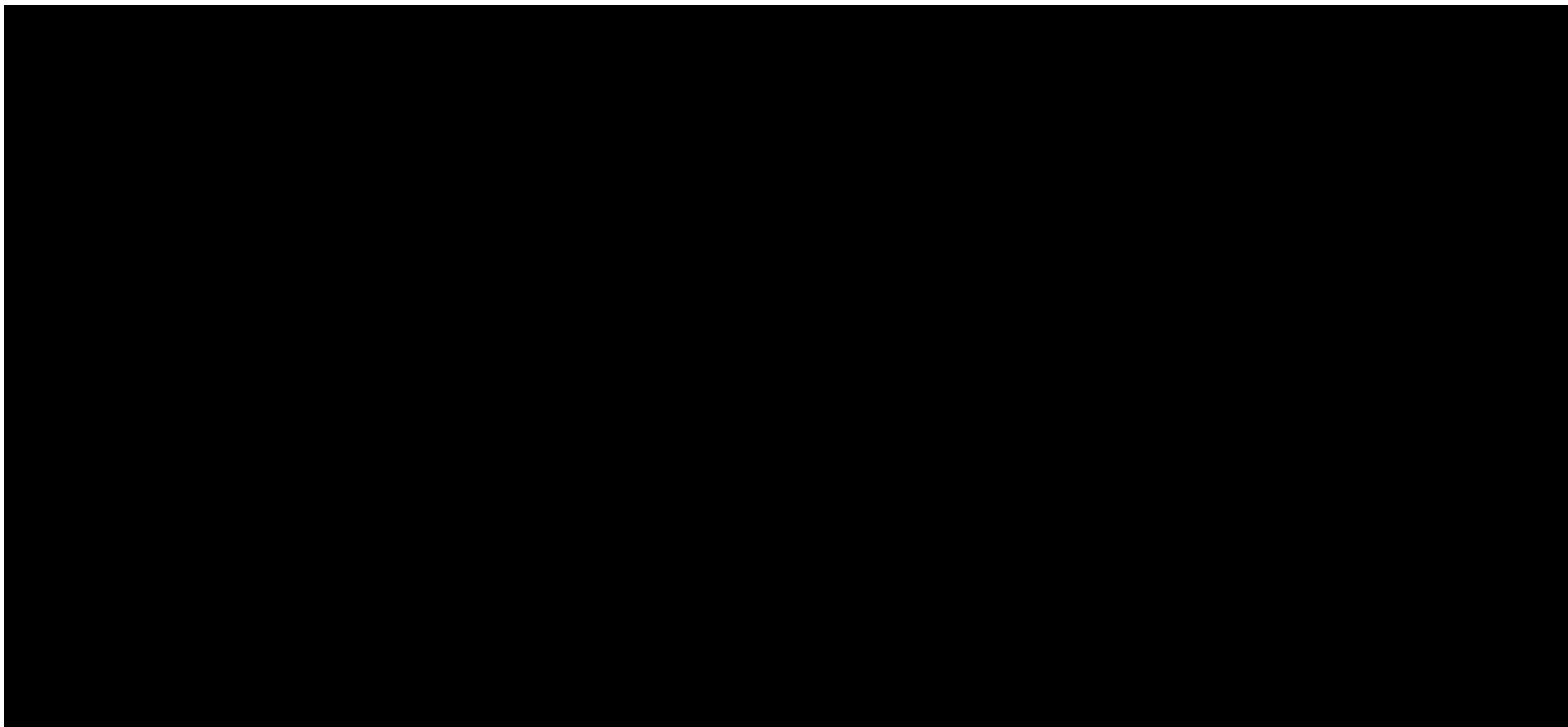
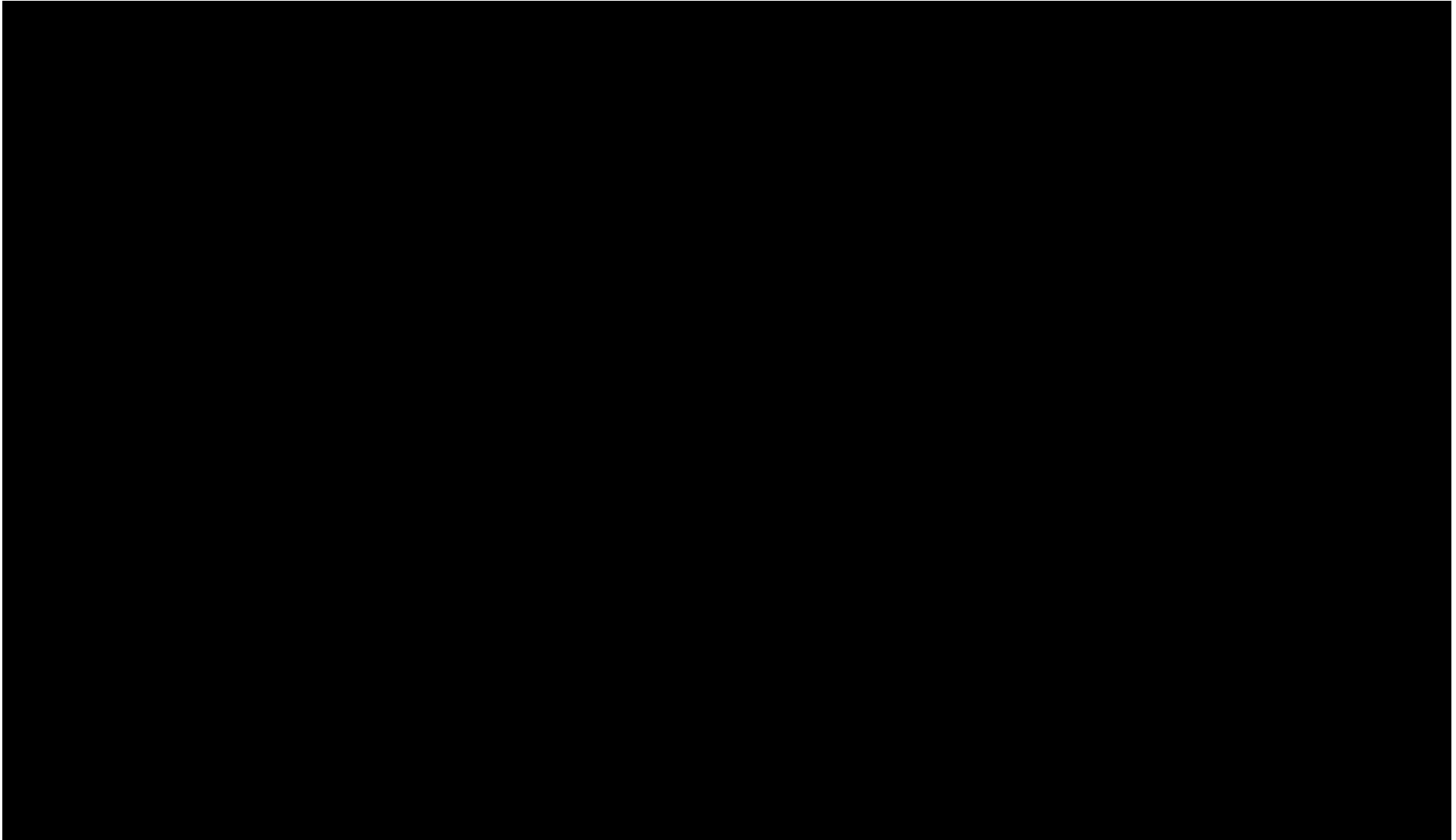
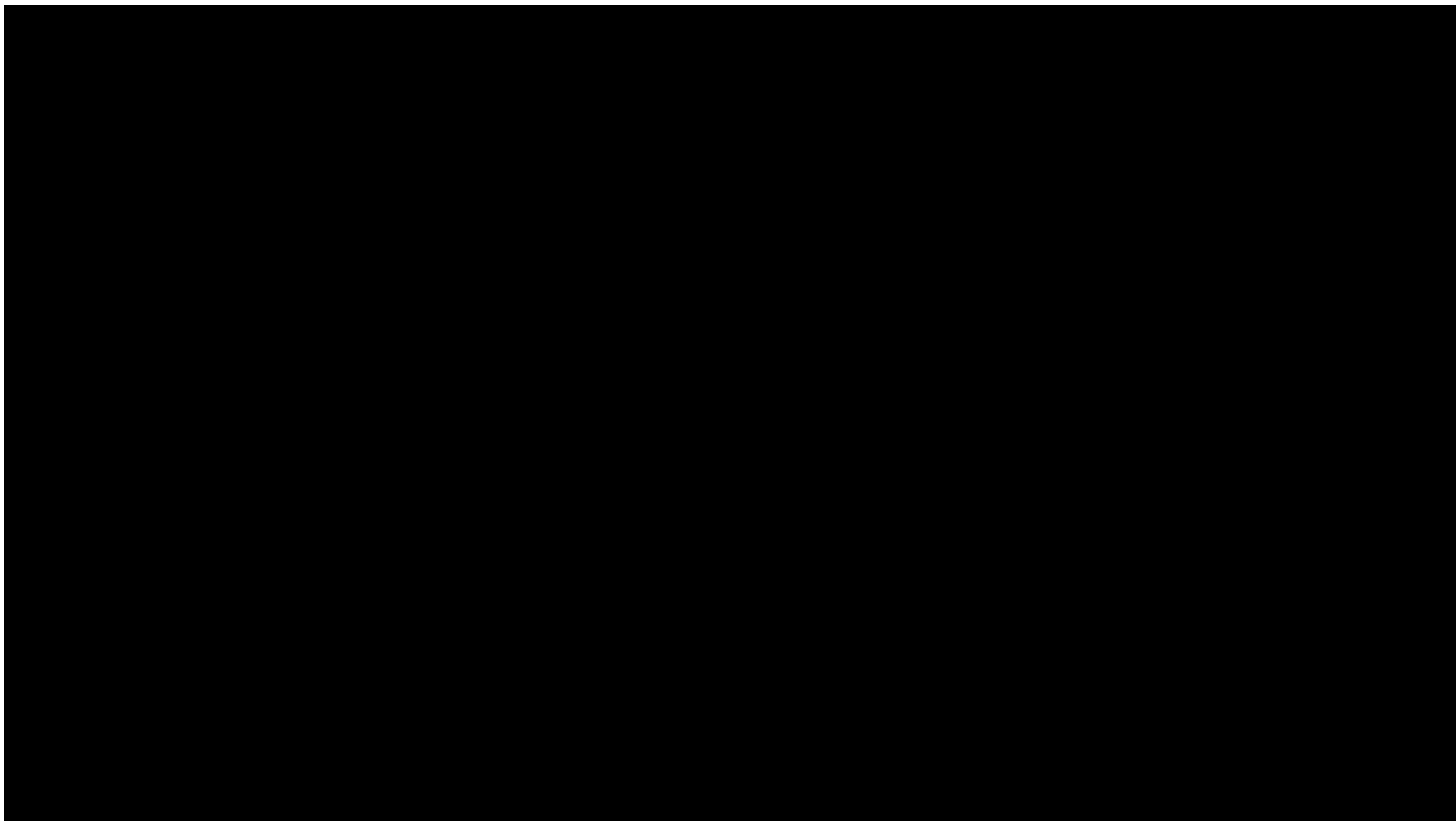


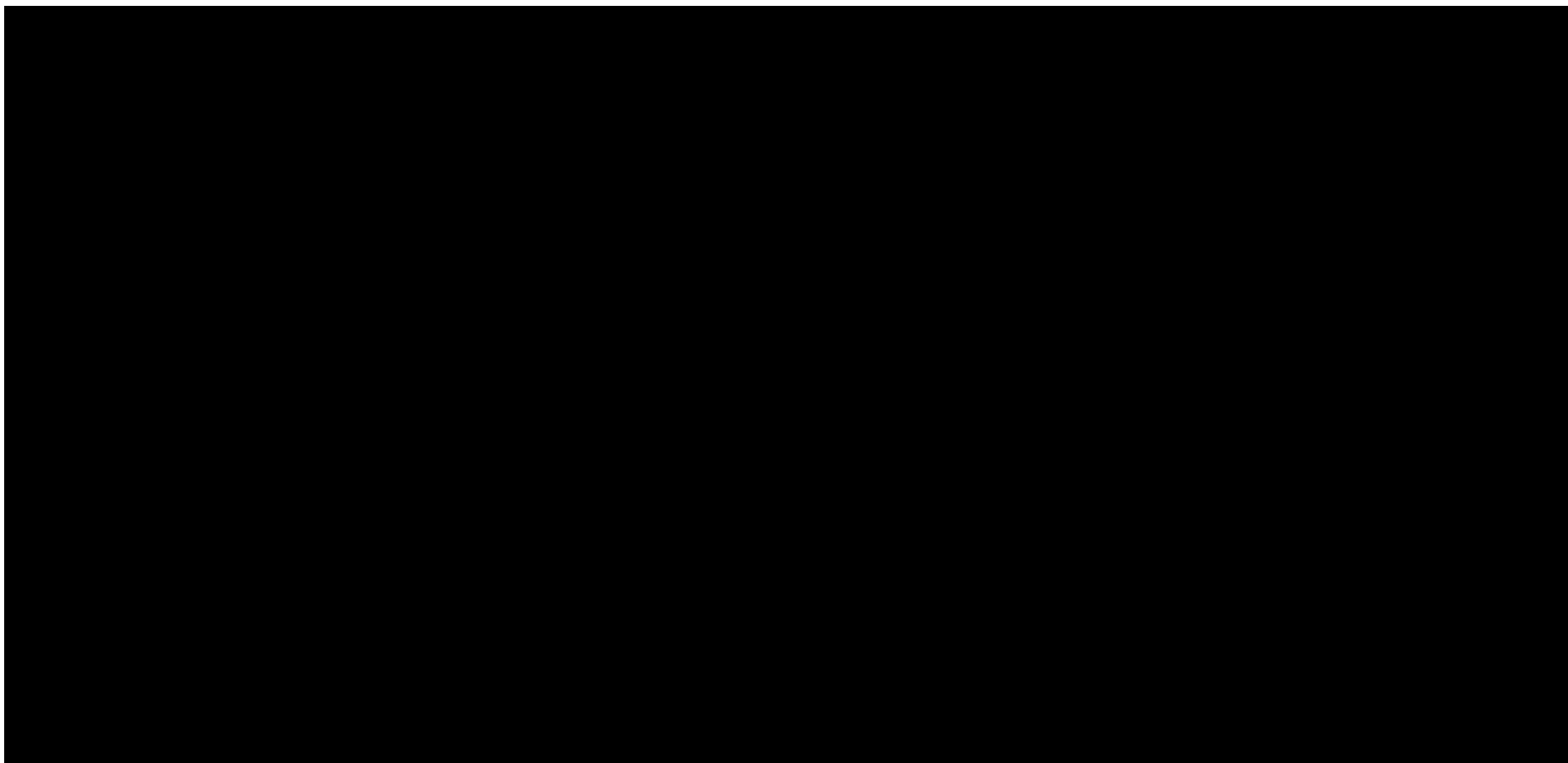
Tabela 32.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.





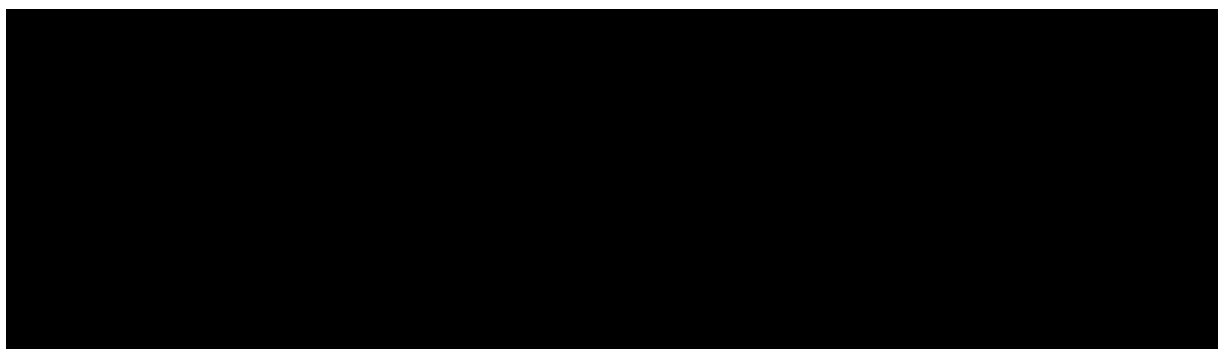


10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 33.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości



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

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego

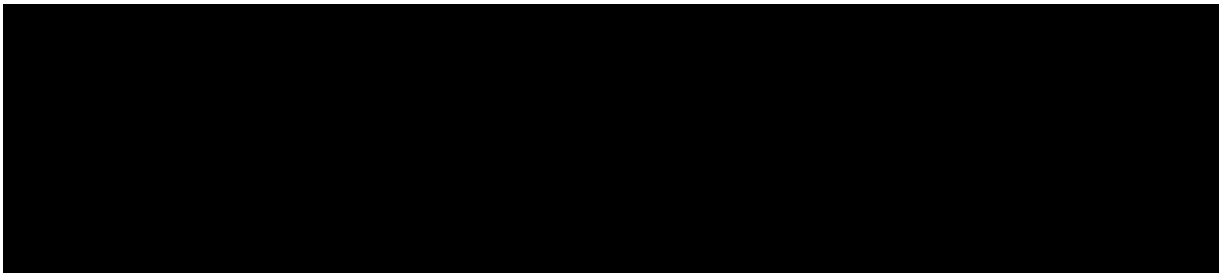
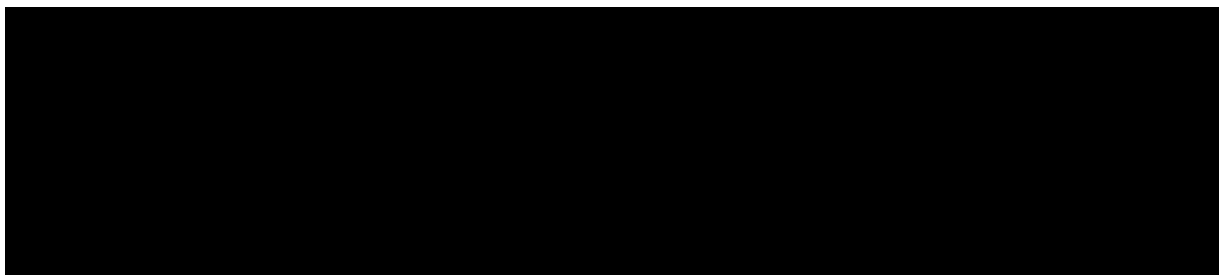


Tabela 35.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie wspólnej

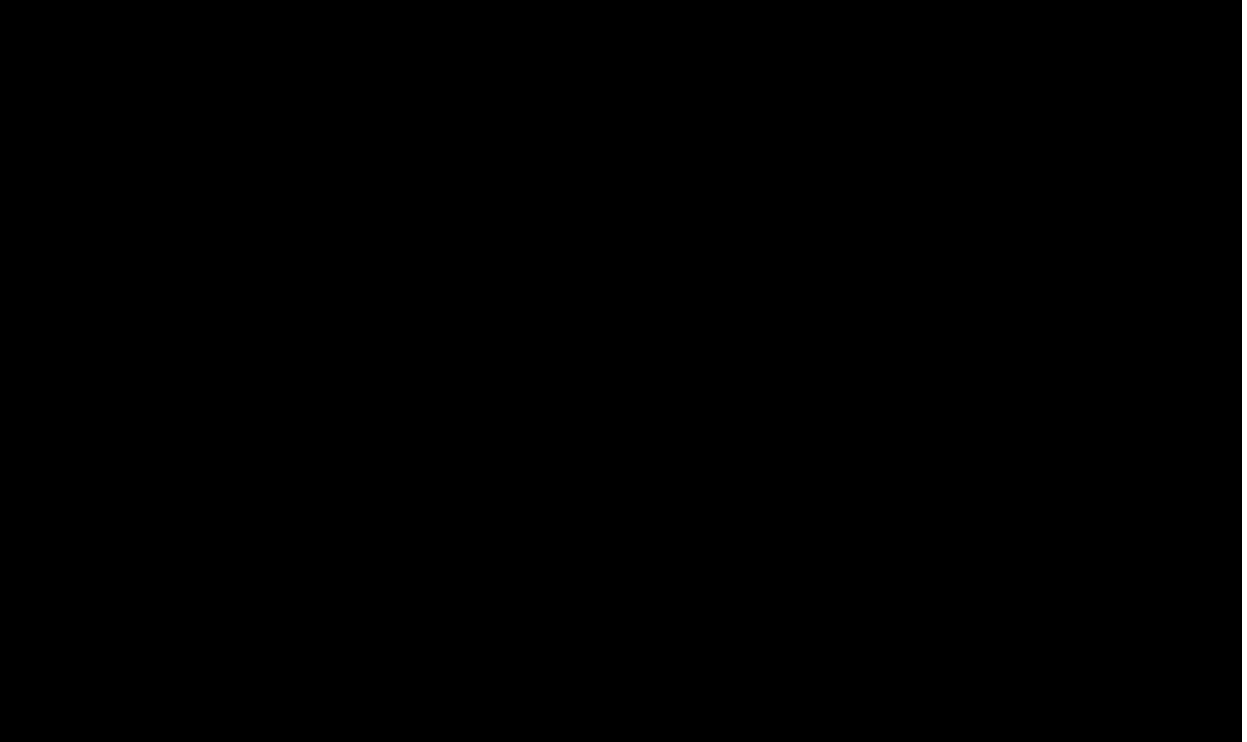


10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

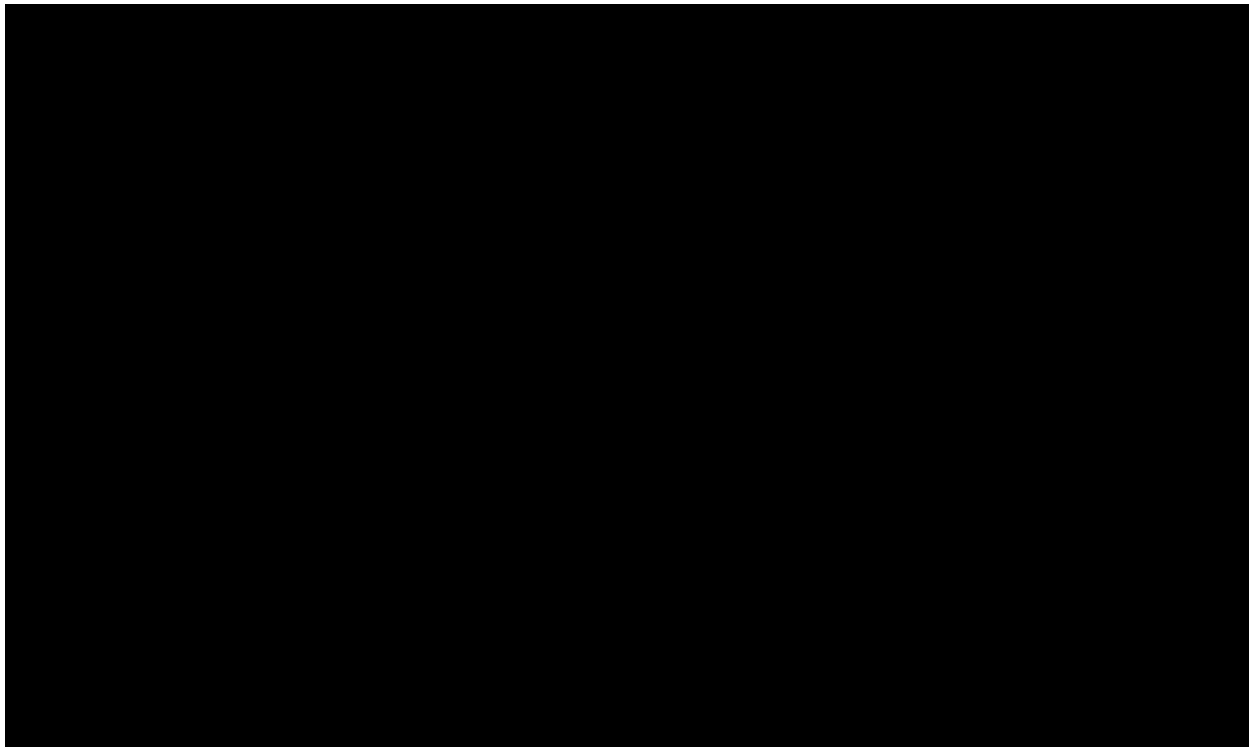
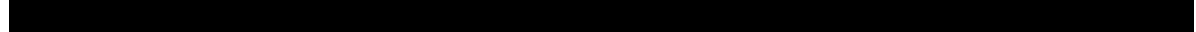
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 3.

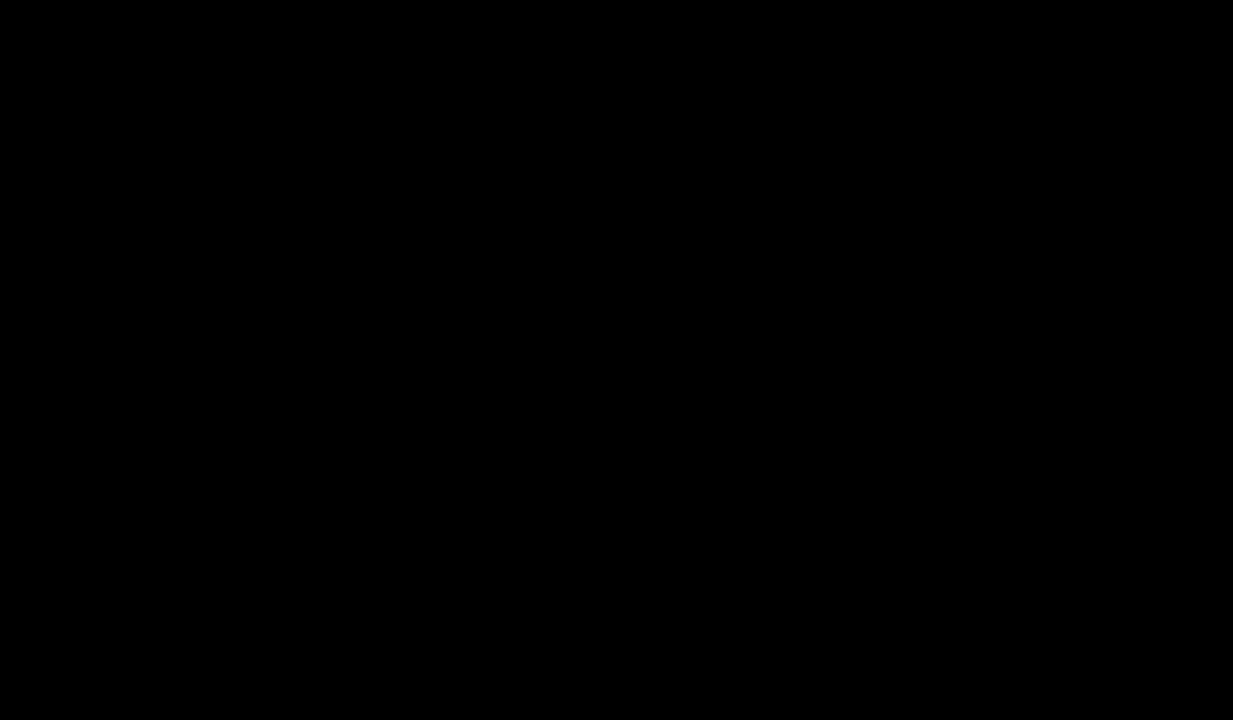


Rysunek 4.

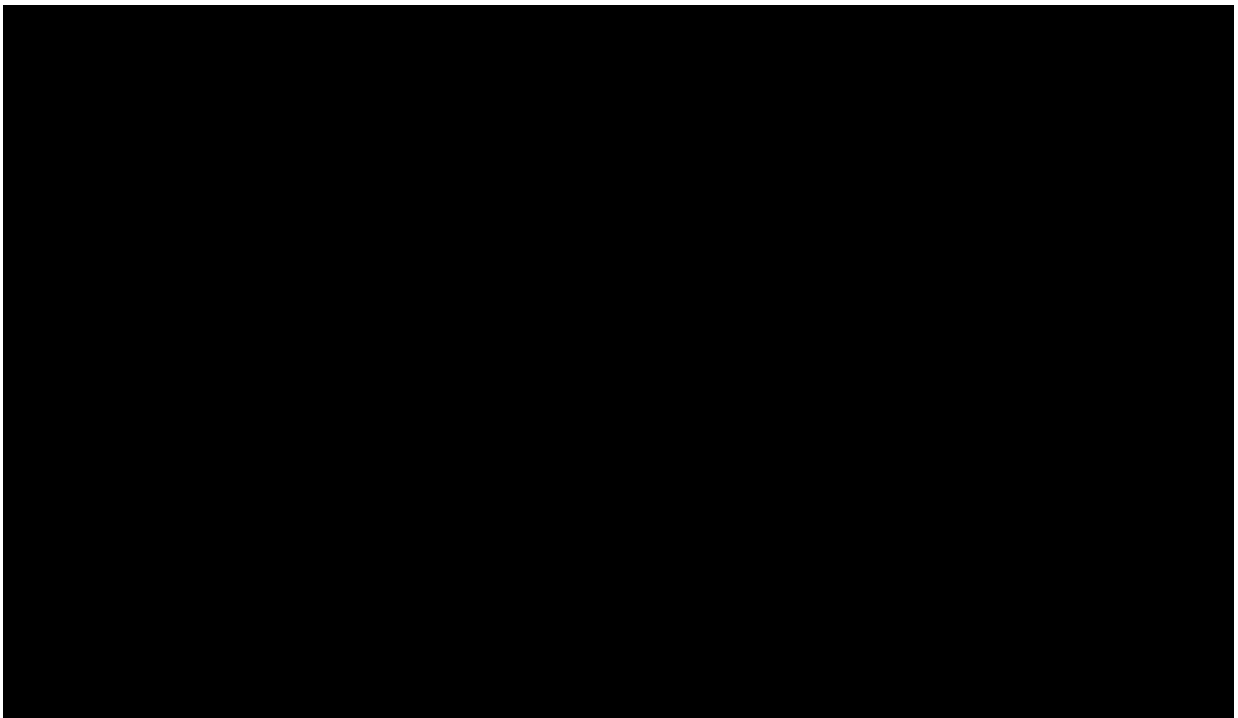


[Redacted content]

Rysunek 5.



Rysunek 6.



11. Walidacja modelu

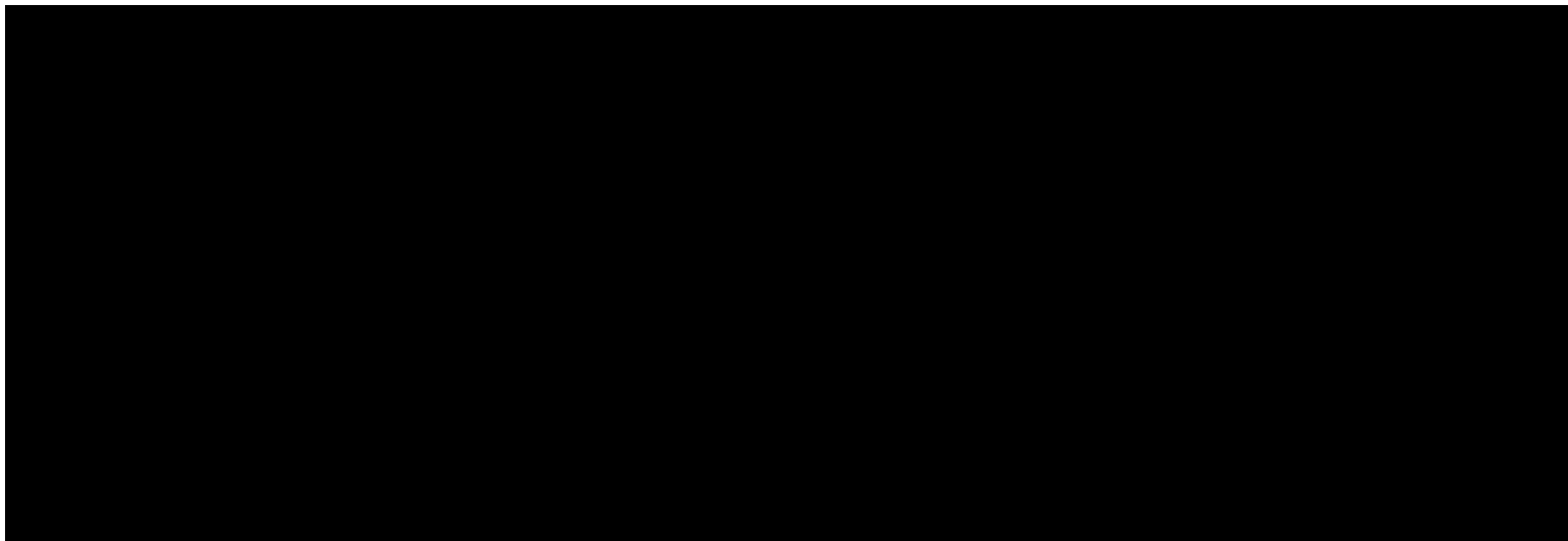
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Wyniki walidacji wewnętrznej – perspektywa płatnika publicznego

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

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



W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku¹⁰ odnaleziono 6 analiz ekonomicznych [CADTH 2020, Langham 2017, Makino 2020, NICE TA605, NICE ES5 oraz NICE NG62], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w dyskusji (rozdział 14; Tabela 37. i Tabela 38.).

CADTH 2020

Przedstawiona w CADTH 2020 analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. Wyniki, zarówno analizy pierwotnej jak i reanalizy, w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności (względem braku leczenia) są rozbieżne z wynikami niniejszego opracowania, (wskazują na nieopłacalność GLI) co może wynikać z przyjęcia krótszego horyzontu czasowego, w czasie którego przewaga efektywności klinicznej bromku glikopironium mogła nie zostać uwydatniona (w analizie pierwotnej uzyskano około 5-krotnie

¹⁰ Włączono również publikacje dla szerszej populacji chorych - dorośli

mniejszą wartość inkrementalną QALY, w porównaniu z niniejszą analizą). W analizie zostały uwzględnione te same kategorie kosztowe i wyniki zdrowotne.

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

Rozbieżności w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy (pierwotnej) opisaney w *CADTH 2020* obejmują: zastosowanie modelu Markowa (zamiast modelu drzewa decyzyjnego z jednym punktem przejściowym po 2. tygodniu leczenia¹²), zastosowanie skali DSFS (zamiast mTDS¹¹) jako głównej skali określającej stan ślinotoku chorych, wyceniania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku glikopironium¹².

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

NICE TA605

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

Rozbieżności w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *NICE TA605* obejmują: wybór komparatora (brak leczenia zamiast leku Xeomin - toksyna botulinowa typu A), wiek wyjściowy populacji docelowej (populacja dzieci zamiast populacji dorosłych),

¹¹ Zastosowanie modelu drzewa decyzyjnego, wykorzystanie skali mTDS oraz brak wyceny zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI zostało skrytykowane w reanalizie *CADTH 2020*

długość horyzontu czasowego (1 rok zamiast 10 lat), wyjściowy rozkład stanów zdrowia (wszyscy chorzy w stanie ciężkiego ślinotoku zamiast rozkładu wyjściowego z badania SIAXI) oraz wycenianie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bromkiem glikopironium. Modelowanie wyników zdrowotnych w dłuższy horyzoncie czasowym w analizie *NICE TA605* wynika z przyjęcia uproszczonej efektywności klinicznej GLI (o 25% mniejszej niż dla toksyny botulinowej typu A). Brak wyceny zdarzeń niepożądanych jest natomiast konserwatywnym założeniem ze względu na to, że toksyna botulinowa typu A powoduje mniej działań niepożądanych niż bromek glikopironium.

NICE NG62

Przedstawiona w *NICE NG62* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. Wyniki analizy w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności (względem braku leczenia) są rozbieżne z wynikami niniejszego opracowania, co może wynikać z przyjętego niższego progno opłacalności (20 000 GBP/QALY; około 107 000 PLN/QALY, po przeliczeniu zgodnie z kursem walut na dzień 08.02.2023 r.: 5,3351 PLN/GBP). Uzyskane wyniki ICUR w analizie *NICE NG62* są natomiast zbliżone do wyników niniejszej analizy (po przeliczeniu zgodnie z kursem walut).

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

Różnice w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej, w porównaniu z odnalezioną analizą *NICE NG62*, obejmują: modelowanie zmiennej efektywności klinicznej (zamiast stałej efektywności, przyjętej jako różnica 3 pkt w skali TSG dla porównani GLI vs brak leczenia), zastosowanie skali DSFS (zamiast TSG) oraz wykorzystanie nowszych badań klinicznych dotyczących bromku glikopironium. Ponadto w jednym z wariantów analizy wrażliwości przeprowadzono analizę w 40-letnim horyzoncie czasowym, co było możliwe przy założeniu stałej efektywności klinicznej.

11.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu

na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

12. Ograniczenia

Na podstawie *ChPL Sialanar*® założono, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w ciężkości ślinotoku (z wyniku 7-9 do wyniku poniżej 7 w skali DSFS), a więc gdy stan ślinotoku przestał być ciężki. Dłuższe stosowanie GLI w stanie umiarkowanego lub łagodnego ślinotoku przynosiłoby niewielkie korzyści zdrowotne (dotyczące ciężkości ślinotoku), natomiast zwiększałoby ryzyko potencjalnych zdarzeń niepożądanych. Zatem po 8 tygodniu terapii chorzy w stanach *umiarkowanego ślinotoku* oraz *łagodnego ślinotoku/braku ślinotoku* nie stosują leczenia bromkiem glikopironium (rozdział 5.1.).

[Redacted text block]

[Redacted text] (rozdział 5.1.).

Na podstawie średniej masy ciała chłopców i dziewczynek w danym wieku, ważonej przyjętym rozkładem płci, dzieciom w odpowiednim wieku przypisano odpowiedni schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sialanar (uwzględnione dawkowanie zależy od wieku wejściowego chorego). Należy podkreślić, iż przyjęto konserwatywnie, że chorzy zgodnie z *ChPL* zwiększają swoją dawkę do maksymalnej dawki (poziom 5) [*ChPL Sialanar*®] i pozostają na tak określonej dawce. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty dawkowania (rozdział 6.1.1.).

W modelowaniu nie uwzględniono rozróżnienia na współistniejące zaburzenia neurologiczne – mózgowe porażenie dziecięce (lub potencjalnego wyleczenia tych zaburzeń) przy założeniu, że nie wpływają one różniaco na wyniki zdrowotne oraz koszty. Ponadto, ponieważ nie odnaleziono dowodów świadczących o wpływie bromku glikopirionium na przebieg konkretnych zaburzeń neurologicznych – mózgowego porażenia dziecięcego, przyjęto, że koszty ich leczenia są niezmiennie względem leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorem.

W niniejszej analizie odstąpiono od modelowania przejść między stanami modelu w sposób dokładny. Oznacza to, że chorzy w danym stanie zdrowia są traktowani jednakowo, niezależnie od drogi jaką przebyli zanim trafili do tego stanu. Dokładne śledzenie przejść wymagałoby bardziej szczegółowych danych klinicznych, natomiast najlepsze odnalezione dane pozwalają jedynie na operowanie odsetkami chorych w danych stanach zdrowia. Ograniczenie to ma wpływ na uwzględnione dawkowanie bromku glikopirionium. W analizie założono, że po 4 tygodniu terapii chorzy znajdują się na poziomie 5 dawkowania GLI. Zatem potencjalnie część chorych w stanie *ciężkiego ślinotoku* w ramieniu GLI mogło przejść do niego z łagodniejszych stanów, a tym samym rozpocząć nowy epizod terapeutyczny (potencjalnie od poziomu 1 dawkowania). Jednakże przez ograniczenia konstrukcji modelu konserwatywnie przyjęto, że wszyscy chorzy stosujący GLI po 4 tygodniu horyzontu czasowego znajdują się na poziomie 5 dawkowania.

W modelowaniu odpowiedzi na leczenie, zgodnej z *Zeller 2012a*, przyjęto konserwatywnie, że wszyscy chorzy w tym badaniu, którzy nie odpowiadają na leczenie (poprawa w skali mTDS o mniej niż 3 punkty), pozostają w stanie ciężkiego ślinotoku (rozdział 5.2.1.).

Założono również utrzymującą się odpowiedź na leczenie od 8 do 12 tygodnia, na podstawie analizy badania *Zeller 2012a*. Po 12 tygodniu horyzontu czasowego rozkład stanów ciężkości ślinotoku w ramieniu GLI przyjęto jako średnią między odsetkami oszacowanymi na podstawie *Zeller 2012a* (w 8 tygodniu) a odsetkami oszacowanymi na podstawie *Zanon 2021* (przyjętymi dla 52 tygodnia), ważoną czasem jaki upłynął od 12 do 52 tygodnia. Mimo tego, że w ramieniu GLI dla 52 tygodnia przyjęto rozkład stanów z badania *Zanon 2021*, przyjęty rozkład opisany został w publikacji jako "w trakcie leczenia" przy uwzględnieniu, że średnio badani byli leczeni przez około 14,3 miesięcy. W publikacji *Zanon 2021* nie jest zatem dokładnie określone po jakim czasie od rozpoczęcia leczenia wykonane zostały pomiary opisane jako "w trakcie leczenia", co stanowi istotne ograniczenie. W przypadku ramienia brak leczenia przyjęto

utrzymujący się rozkład stanów ciężkości ślinotoku przyjęty dla 12 tygodnia. Uwzględniono powyższe założenia jako najbardziej wiarygodne, natomiast warianty alternatywne testowano w analizie wrażliwości.

Przyjęto, że mózgowie porażenie dziecięce nie wpływa znacząco na śmiertelność chorych między 3 a 17 rokiem życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (rozdział 5.2.2.).

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) dla chorych na podstawie badania *Zeller 2012b* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Przy określaniu wartości jakości życia (dla uwzględnionych stanów zdrowia) dostosowano wartości ze skali TSG do punktacji zwalidowanej skali DSFS, zgodnie z metodyką opisaną w publikacji *NICE TA605*. Za ograniczenie uznano również przyjęcie braku dodatkowej obniżki jakości życia w przypadku chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, nieprowadzące do przerwania leczenia (rozdział 5.3.).

Przyjęto, iż takie zdarzenia jak biegunka, wymioty oraz zaparcia nie powodują przerwania leczenia bromkiem glikopironium. Do spodziewanych, zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych zaliczono natomiast suchość w jamie ustnej, suchość i zaczerwienienie skóry oraz przekrwienie śluzówki nosa. Przyjęto, że zdarzenia te są najprawdopodobniej spowodowane nieodpowiednim dostosowaniem dawki bromku glikopironium, a ich występowanie może zostać zmniejszone poprzez zmniejszenie dawki po konsultacji z lekarzem. Założono również, że ciężkie zdarzenia niepożądane, które prowadzą do przerwania leczenia, są uwzględnione w ramach przejść do stanu *dyskontynuacja leczenia*. Na podstawie AKL konserwatywnie założono brak zdarzeń niepożądanych wśród chorych nieleczonych GLI (rozdział 6.4.).

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na zestawieniu danych z różnych dostępnych badań klinicznych (również jednoramiennych). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatora (*Analiza kliniczna*).

przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

14. Dyskusja

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

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

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

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

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

Grupa CADTH uznała, że wyniki ponownej analizy są wysoce niepewne ze względu na inne ograniczenia, których nie można było uwzględnić, m.in. nadmierne uproszczenie modelu dotyczące odpowiedzi na leczenie (brak uwzględnienia dalszej poprawy, utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia), arbitralny charakter przypisywanych wartości jakości życia do niezwalidowanego wyniku skuteczności (mTDS) oraz nieuwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GLI. Inne uwagi CADTH dotyczyły m.in. nieuwzględnienia toksyn botulinowych w ramieniu komparatora, zastosowania zbyt krótkiego horyzontu czasowego oraz wykorzystanie różnych populacji wyjściowych w ramieniu leczenia oraz bez leczenia GLI (populacje różniły się wyjściowym wynikiem mTDS). Ponadto, struktura modelu Markowa byłaby odpowiedniejsza niż struktura drzewa decyzyjnego, ponieważ umożliwiłaby pacjentom przechodzenie między stanami zdrowia z wieloma możliwościami reakcji na zmianę oraz mogłaby uwzględniać wpływy związane z przerwaniem leczenia.

Wyniki analizy ocenianej oraz ponownej analizy przedstawionej w *CADTH 2020* przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 37.). Wskazują one na nieopłacalność kosztową GLI (obowiązujący próg opłacalności kosztowej zdefiniowano na poziomie 50 000 USD/QALY).

Publikacja *NICE TA605* opisuje ocenę stosowania toksyny botulinowej (Xeomin®) w leczeniu przewlekłego ślinotoku u dorosłych chorych. Interwencję (Xeomin + SoC) porównano z bromkiem glikopironium (GLI + SoC) oraz z brakiem leczenia farmakologicznego (SoC) w perspektywie brytyjskiego płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. W celu wykonania analizy ekonomicznej opracowano model Markowa, w którym hipotetyczna kohorta pacjentów przechodzi między stanami zdrowia w cyklach 16 tygodniowych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Stany zdrowia zdefiniowano według poziomów ogólnego nasilenia ślinotoku w

następujący sposób: stan ciężki (DSFS 7-9), stan umiarkowany (DSFS 4–6) oraz stan łagodny/choroba rozwiązana (DSFS 2–3). Ponadto, chorzy mogli doświadczyć przerwania leczenia, po którym przyjęto, że nasilenie ślinotoku powraca do średniego wyjściowego nasilenia (nie modelowano dalszych zmian ciężkości ślinotoku po przerwaniu leczenia). Uwzględnione jakości życia pochodziły z wytycznych *NICE NG62* (skala TSG), co uznano za rozsądne przy braku jakichkolwiek innych danych, z których można by uzyskać wartości użyteczności stanu zdrowia. W celu uzyskania wartości jakości życia dla punktacji DSFS ($QoL(DSFS) = -0,0425 \times DSFS + 0,6408$), dopasowano opisy DSFS do skali ślinotoku przyjętej w tych wytycznych i podanych w tej skali wartości. Na podstawie uzyskanego równania wartości jakości życia w stanach zdrowia oszacowano jako wartość jakości życia dla środka przedziału DSFS w danym stanie zdrowia (np. 2,5 w stanie DSFS 2-3). Zużycie zasobów opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie badania wśród brytyjskich ekspertów klinicznych w leczeniu ślinotoku. Założono 3,5% roczną stopę dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych. Należy jednak podkreślić, iż opisywana analiza dotyczyła dorosłych chorych, czyli szerszej populacji niż wskazana we wniosku.

Wyniki analizy ekonomicznej opisanej w *NICE TA605* (Xeomin + SoC vs GLI + SoC) przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 37.).

W wytycznych *NICE NG62*, dotyczących postępowania w przypadku chorych z porażeniem mózgowym w wieku do 25 lat, opisano przeprowadzoną analizę ekonomiczną, w której porównano m.in. toksynę botulinową typu A (interwencja), bromek glikopironium (komparator) oraz brak leczenia (komparator 2). W modelu wykorzystano 6-miesięczny horyzont czasowy, aby dokładnie odzwierciedlić wyniki badań klinicznych (przeprowadzonych w maksymalnie 6-miesięcznym horyzoncie), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano również 40-letni horyzont czasowy¹², którego wyniki zaprezentowano również w tabeli podsumowującej (Tabela 37.). Analizę przeprowadzono w perspektywie brytyjskiego płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Wartość jakości życia dla poziomu II GMFCS, równa 0,500, zdaniem Komitetu reprezentuje jakość życia dzieci i młodzieży z porażeniem mózgowym, zatem wartość tę przyjęto dla wyniku 1 w skali TSG (najłagodniejsza postać ślinotoku). W analizie założono, że pogorszenie jakości życia chorych z powodu większej częstości i intensywności ślinienia się zwiększałoby się wraz ze wzrostem wyniku w 9-punktowej skali TSG. W modelu

¹² W wariantcie tym przyjęto 3,5% roczną stopę dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych

zastosowano zatem obniżenie wartości jakości życia na jednostkę punktacji TSG, ustalone na arbitralną wartość 0,025, na podstawie 5% wartości użyteczności dla II poziomu GMFCS. Przyjęto, że stosowanie interwencji/komparatora wiąże się z poprawą o kolejno 4 i 3 jednostki w skali ślinotoku względem wartości wyjściowej¹³, zatem odpowiada to zwiększeniu wartości jakości życia o 0,075 (interwencja) i 0,100 (komparator) względem braku leczenia (komparator 2). Koszty leków (m.in. koszt GLI: 1 656 GBP/6 miesięcy leczenia; koszt toksyny botulinowej typu A: 621,89 GBP/6 miesięcy leczenia) zostały zaczerpnięte z elektronicznej taryfy lekowej państwowej służby zdrowia (ang. *National Health Service Electronic Drug Tariff*) z 2016 roku, natomiast świadczenia i zużycie zasobów medycznych zostały zaczerpnięte z kosztów referencyjnych państwowej służby zdrowia (ang. *National Health Service Reference Costs*) z 2014/2015 roku. Ze względu na uzależnienie dawkowania od masy ciała chorych, w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych równą 47 kg, zgodnie z badaniami klinicznymi.

Wyniki analizy opisanej w *NICE NG62*, w wariantcie podstawowym (6-miesięczny horyzont czasowy) oraz w wariantcie analizy wrażliwości (40-letni horyzont czasowy), przedstawiono w dalszej części rozdziału (Tabela 37.). Wskazują one na nieopłacalność kosztową GLI, zarówno względem toksyny botulinowej typu A, jak i braku leczenia (obowiązujący próg opłacalności kosztowej zdefiniowano na poziomie 20 000 GBP/QALY).

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

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

¹³ Poprawa o średnio 3 jednostki dla GLI została oszacowana na podstawie wyników badań *Zeller 2002*, *Mier 2000* oraz *Parr 2017*

wyników dotyczących wysokości tych oszczędności, ani wielkości populacji, której te oszczędności dotyczą.

W wytycznych *NICE ES5* odnaleziono dawkowanie oraz koszty stosowania leków w leczeniu przewlekłego ślinotoku u dzieci i młodzieży z zaburzeniami neurologicznymi. Przy założeniu, że masa ciała chorych wynosi 33 kg, chorzy stosują 1 600 µg GLI 3 razy dziennie¹⁴, zatem koszty 28-dniowe tego leku wynoszą 430,08 GBP (bez VAT). W szacowaniu kosztów leku bazowano na brytyjskiej bazie danych medycznych MIMS.

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

Ze względu na to, że w ramieniu interwencji ani komparatora nie uwzględniono bromku glikopironium, wyników analizy *Makino 2020* nie przedstawiono w podsumowaniu (Tabela 37.).

¹⁴ Autorzy podkreślają, że przedstawione dawkowanie nie reprezentuje pełnego zakresu dawkowania i nie sugeruje równoważności terapeutycznej.

Tabela 37.
Wyniki odnalezionych analiz kosztów-użyteczności

Publikacja	Interwencja	Komparator	Inkrementalne QALY (interwencja vs komparator)	Koszty inkrementalne (interwencja vs komparator)	Wynik analizy
CADTH 2020 (analiza pierwotna)	Bromek glikopirionium (Cuvposa®)	Brak leczenia	0,015 (0,206 vs 0,186)	5 277 USD (5 277 USD vs 0 USD)	357 769 USD/QALY (nieopłacalność kosztowa)
CADTH 2020 (reanaliza)			0,013	3 884 USD (3 884 USD vs 0 USD)	292 274 USD/QALY (nieopłacalność kosztowa)
NICE TA605	Xeomin + SoC	GLI + SoC	0,25 (3,38 vs 3,12)	-8 696 GBP (5 875 GBP vs 14 571 GBP)	Xeomin + SoC dominujący
NICE NG62 (6-miesięczny horyzont czasowy)	toksyna botulinowa typu A	bromek glikopirionium	0,012 (0,050 vs 0,038)	-1 048 GBP (622 GBP vs 1 670 GBP)	toksyna botulinowa typu A dominująca
	bromek glikopirionium	brak leczenia	0,038 (0,038 vs 0,000)	1 670 GBP (1 670 GBP vs 0 GBP)	44 542 GBP/QALY
NICE NG62 (40-letni horyzont czasowy)	toksyna botulinowa typu A	bromek glikopirionium	0,552 (2,210 vs 1,658)	-44 852 GBP (26 608 GBP vs 71 460 GBP)	toksyna botulinowa typu A dominująca
	bromek glikopirionium	brak leczenia	1,658 (1,658 vs 0,000)	71 460 GBP (71 460 GBP vs 0 GBP)	43 100 GBP/QALY

Tabela 38.
Wyniki odnalezionych analiz wpływu na budżet

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

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

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dzieci i młodzież z ciężkim ślinotokiem, z zaburzeniami neurologicznymi¹⁵;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

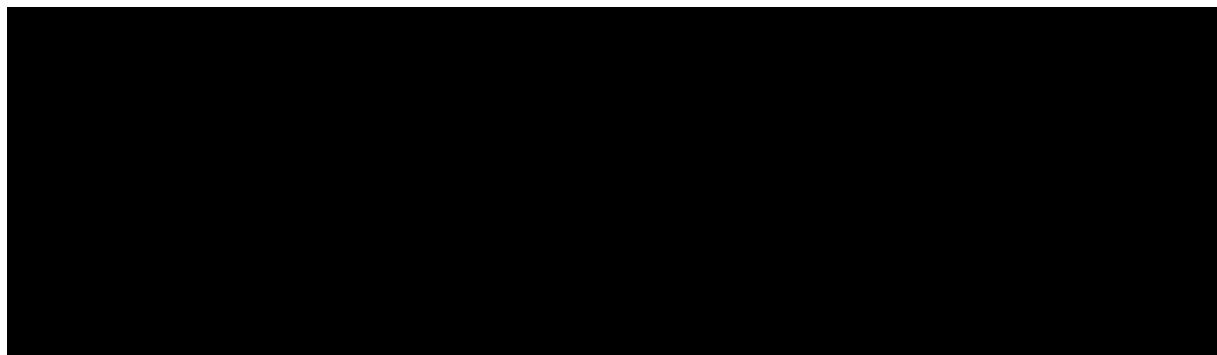
¹⁵ Ze względu na ograniczone dane dotyczące jakości życia chorych w populacji pediatrycznej, w przeglądzie uwzględniono również publikacje dla szerszej populacji zawierającej również dorosłych chorych z ciężkim ślinotokiem i zaburzeniami neurologicznymi, w tym w szczególności z mózgowym porażeniem dziecięcym.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 39.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2023 r.

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

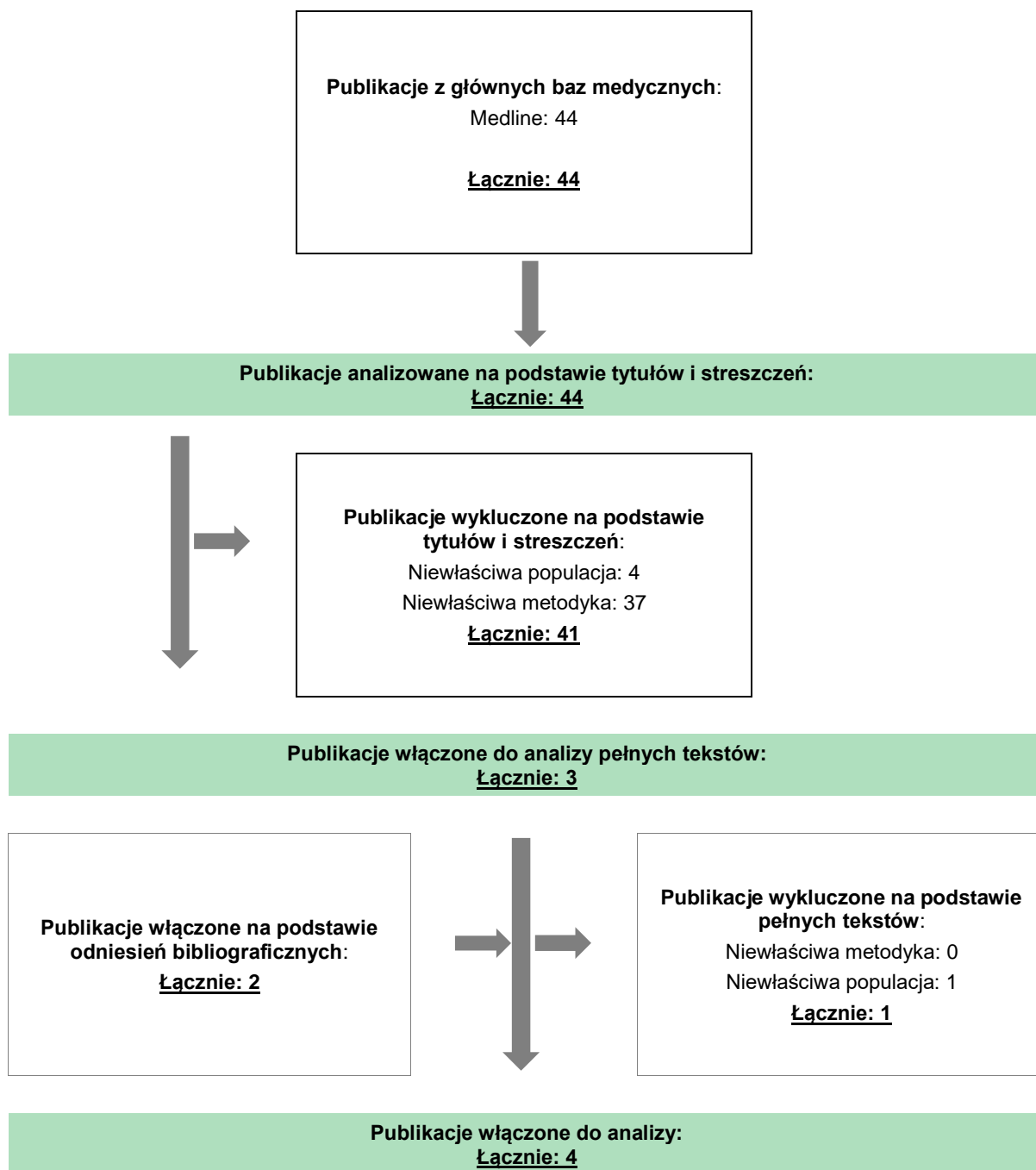
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 7.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 44 publikacje w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

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

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

Opisane w publikacji *Chang 2012* badanie miało na celu zbadanie związku między ślinotokiem a jakością życia dzieci z porażeniem mózgowym. Do badania włączono dzieci w wieku od 2 do 6 lat bez innych niż porażenie mózgowe, zidentyfikowanych schorzeń. Następnie dokonano

podziału na grupy ze względu na wiek (<4 lata¹⁶ oraz ≥4 lata) oraz ze względu na występowanie ślinotoku, zdefiniowanego jako wynik mTDS > 2 (ślinotok: n = 33; brak ślinotoku: n = 14). Zmiennymi zależnymi były składowe, fizyczna oraz psychospołeczna, testu PedsQL 4.0 (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0*). Konkluzją badania było potwierdzenie, że ślinotok jest związany z niższą wartością jakości życia. Wynik rankingu ślinotoku był ujemnie skorelowany z wynikiem sumarycznym zdrowia fizycznego (r = -0,355) i sumarycznym wynikiem zdrowia psychospołecznego (r = -0,381).

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

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

¹⁶ W tej grupie wiekowej potencjalny ślinotok powinien (w niepatologicznych przypadkach) ustać, ze względu na to, że ślinienie się w okresie niemowlęcym zwykle ustępuje w wieku 18 miesięcy. Mimo to w analizie badania nie wykazano istotnych korelacji między występowaniem ślinotoku wśród chorych a płcią lub wiekiem. Istotnych korelacji nie obserwowano również w przypadku jakości życia chorych w odniesieniu do płci lub wieku.

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

Tabela 40.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na HPP

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Wartość jakości życia; mediana (IQR) / średnia (SD)	n
Broderick 2020	EQ-5D	Brak śliny	0,57 (0,19 - 0,74)	15
		Zbyt mało śliny	0,75 (0,58 - 0,84)	91
		Mniej śliny niż normalnie, ale to wystarczy	0,80 (0,70 - 0,88)	57
		Normalna ilość śliny	0,84 (0,74 - 1,00)	80
		Zbyt dużo śliny	0,65 (0,50 - 0,84)	45
Chang 2012	PedsQL 4.0 (Physical summary score)	Ślinotok (mTDS>2)	16,29 (15,97)	33
		Brak ślinotoku (mTDS ≤2)	31,97 (22,22)	14
	PedsQL 4.0 (Psychosocial summary score)	Ślinotok (mTDS >2)	42,92 (17,57)	33
		Brak ślinotoku (mTDS ≤2)	57,09 (12,21)	14
Makino 2020	EQ-5D	Ciężki ślinotok (DSFS: 7-9)	0,55 (0,31)	184
		Umiarkowany ślinotok (DSFS: 4-6)	0,64 (0,26)	
		Łagodny ślinotok/brak ślinotoku (DSFS: 2-3)	0,74 (0,26)	
		Wartość wyjściowa (dotycząca średniego wyjściowego wyniku DSFS w badaniu SIAXI)	0,59	
Zanon 2021	DIS	Przed stosowaniem GLI	58,81 (19,05)	21
		W trakcie stosowania GLI	36,52 (21,45)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	22,29 (28,69)	
	DSS	Przed stosowaniem GLI	4,24 (1,04)	
		W trakcie stosowania GLI	3,00 (1,30)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	1,24 (1,67)	
	DFS	Przed stosowaniem GLI	3,62 (0,59)	
		W trakcie stosowania GLI	2,81 (0,93)	
		Różnica, dotycząca stosowania GLI	0,81 (1,10)	

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dzieci i młodzież z ciężkim ślinotokiem, z zaburzeniami neurologicznymi¹⁷;
- **interwencja:** bromek glikopironium;
- **komparatory:** placebo;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

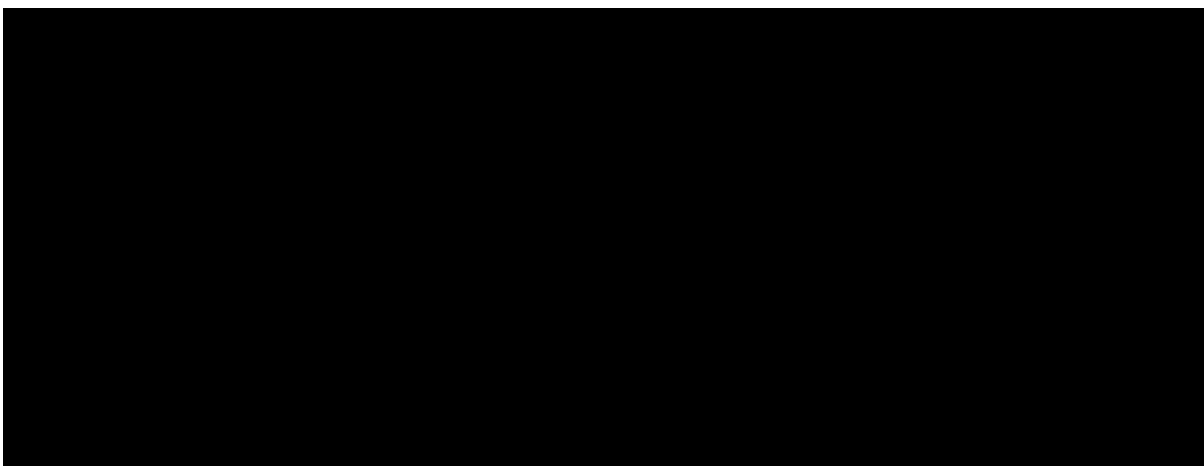
¹⁷ Ze względu na odnalezienie niewielkiej liczby analiz ekonomicznych dotyczących chorych w populacji pediatrycznej, w przeglądzie uwzględniono również publikacje dla szerszej populacji zawierającej również dorosłych chorych z ciężkim ślinotokiem i zaburzeniami neurologicznymi.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 41.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 07.09.2023 r.

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

Tabela 42.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 07.09.2023 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

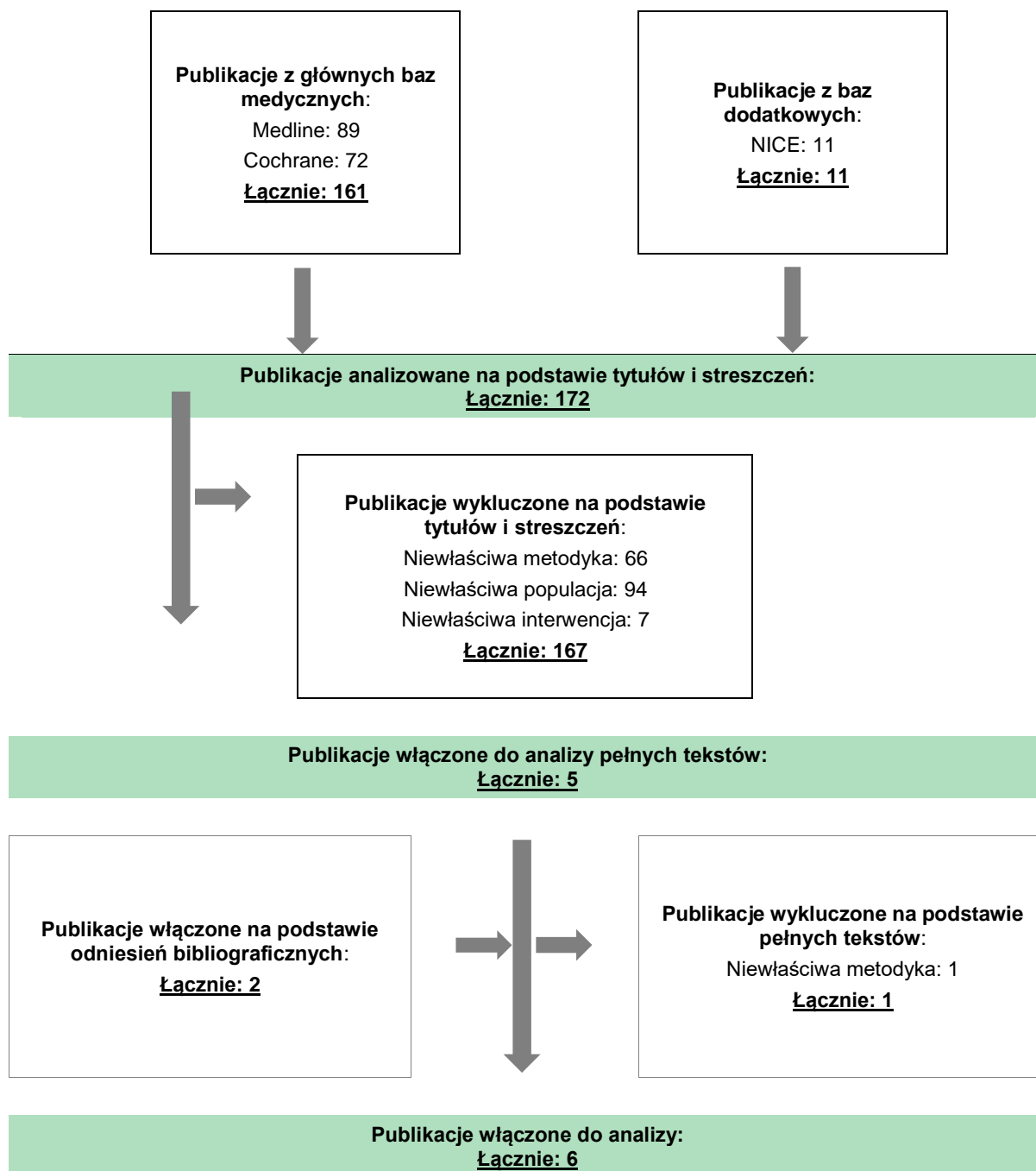
15.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 172 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 89 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 72 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 11 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy 6 publikacji (*CADTH 2020*, *Langham 2017*, *Makino 2020*, *NICE TA605*, *NICE ES5* oraz *NICE NG62*) prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania bromku glikopironium.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 43.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. - 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	NIE
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	NIE
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel





Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu.....	17
Tabela 2. Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zeller 2012a – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej.....	24
Tabela 3. Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zanon 2021 – dane jednostkowe chorych dotyczące punktacji DSS i DFS przed i w trakcie stosowania GLI....	24
Tabela 4. Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu Zeller 2012b – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej.....	25
Tabela 5. Wyniki kliniczne obserwowane w badaniu <i>Mier 2000</i> – odsetki chorych, którzy uzyskali zmniejszenie wyniku w skali mTDS o ≥ 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej.....	26
Tabela 6. Mapowanie skali mTDS do DSFS wykorzystane w niniejszej analizie (na bazie mapowania TSG do DSFS z <i>NICE TA605</i>)	27
Tabela 7. Średni wynik w skali DSFS uzyskany w badaniu <i>Parr 2017</i>	29
Tabela 8. Rozkład stanów ciężkości ślinotoku przyjęty w ramieniu GLI dla 52 tygodnia, na podstawie badania <i>Zanon 2021</i>	29
Tabela 9. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl uwzględnione w różnych wariantach analizy.....	31
Tabela 10. Śmiertelność podstawowa uwzględniona w analizie, <i>Tablice trwania życia 2021</i>	32
Tabela 11. Oszacowanie śmiertelności chorych na porażenie mózgowie, uwzględnione w analizie scenariuszy.....	34
Tabela 12. Mapowanie skali TSG do DSFS przedstawione w publikacji <i>NICE TA605</i>	35

Tabela 13. Wartości jakości życia przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu ..	36
Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	40
Tabela 15. Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od masy ciała i poziomu dawkowania, podane w ChPL Sialanar®	41
Tabela 16. Średnia masa ciała dzieci w wieku 3-14 lat w Polsce	42
Tabela 17. Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od wieku i poziomu dawkowania, uwzględnione w analizie podstawowej	43
Tabela 18. Dawkowanie bromku glikopironium, w zależności od wieku i poziomu dawkowania, uwzględnione w analizie wrażliwości	43
Tabela 19. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	45
Tabela 20. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	45
Tabela 21. Częstości łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz spodziewanych, zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych w zależności od przyjętego źródła (PLN)..	46
Tabela 22. Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu biegunki i wymiotów, w oparciu o <i>Wykaz leków refundowanych</i>	47
Tabela 23. Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu suchości i zaczerwienienia skóry, w oparciu o <i>Wykaz leków refundowanych</i>	48
Tabela 24. Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu zapaść, suchości w ustach i przekrwienia śluzówki nosa, w oparciu o cenniki aptek.....	49
Tabela 25. Podsumowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych w wariancie podstawowym oraz wariancie alternatywnym	50
Tabela 26. Podsumowanie kosztów jednostkowych leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	51

Tabela 27. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	51
Tabela 28. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	53
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	63
Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku.....	64
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego	65
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej	69
Tabela 33. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	73
Tabela 34. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego	74
Tabela 35. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie wspólnej	74
Tabela 36. Wyniki walidacji wewnętrznej – perspektywa płatnika publicznego.....	79
Tabela 37. Wyniki odnalezionych analiz kosztów-użyteczności	92
Tabela 38. Wyniki odnalezionych analiz wpływu na budżet.....	92
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	94
Tabela 40. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na HPP	98

Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	100
Tabela 42. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	100
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	104

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (do 8 tygodnia leczenia włącznie).....	20
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (po 8 tygodniach leczenia).....	21
Rysunek 3. 	75
Rysunek 4. 	75
Rysunek 5. 	77
Rysunek 6. 	77
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	95
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	102

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	<i>Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza kliniczna, MAHTA 2023</i>
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Sialanar® (bromek glikopironium) stosowany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023</i>
Broderick 2020	Broderick D.Mr., Lowe D., Kanatas A., N Rogers S., <i>How much of a problem is too much saliva for patients following head and neck cancer.</i> Br J Oral Maxillofac Surg. 2020 Nov;58(9):e51-e56.
CADTH 2020	CADTH common drug review, <i>Glycopyrrolate (Cuvposa) (Medexus Pharmaceuticals, Inc.) Indication: Chronic severe drooling, neurologic (pediatric)</i> , July 2020
Cenniki aptek	Cenniki aptek: <ol style="list-style-type: none"> https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90701_Dicopeg-Junior-proszek-do-sporzadzania-roztworu-doustnego Olit, spray do jamy ustnej i gardła, 20 ml - Portal DOZ.pl https://nosizatokki.pl/sklep/nosizatokki/nasamist-saline-spray/ (dostęp: 01.09.2023 r.)
Chang 2012	Chang S.C., Lin C.K., Tung L.C., Chang N.Y., <i>The association of drooling and health-related quality of life in children with cerebral palsy.</i> Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:599-604.
ChPL Sialanar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sialanar®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, danych dotyczących standardów terapeutycznych leczenia bromkiem glikopironium (dane CPRD) oraz danych dotyczących mapowania wyników publikacji <i>Chang 2012</i> do skali EQ-5D.
Dane GUS 2019	Waga osób w wieku 0-14 lat w 2019 roku, z podziałem na płeć https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html (dostęp: 01.09.2023 r.)
Dane GUS 2021	Ludność według płci i wieku - Stan w dniu 30 czerwca 2021 r. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05_k2.zip&sys=lud
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EPAR 2016	European Medicines Agency, <i>Assessment report – Sialanar</i> , EMA/555265/2016, 21 July 2016
Langham 2017	Langham S., Wright A., Shaw H., i in., <i>Budget Impact Analysis of Oral Glycopyrronium Bromide (Sialanar™) For The Symptomatic Treatment of Severe Sialorrhoea (DROOLING) In The UK Setting</i> , Value in Health, Volume 20, Issue 9, A720

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Makino 2020	Makino K., Mahant N., Tilden D., Aghajanian L., <i>Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions</i> . <i>Neurol Ther.</i> 2020 Jun;9(1):117-133.
Mier 2000	Mier R.J., Bachrach S.J., Lakin R.C., i in., <i>Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study</i> . <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2000 Dec;154(12):1214-8.
NICE NG62	National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Guideline NG62, <i>Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. Appendix G – Health Economics</i> , January 2017
NICE ES5	National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Guideline ES5, <i>Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide</i> , 14 February 2017
NICE TA605	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Clostridium botulinum neurotoxin type A for treating chronic sialorrhoea</i> [ID1150] – Committee Papers, 2019
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Parr 2017	Parr J.R., Todhunter E., Pennington L. i in., <i>Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability</i> . <i>Arch Dis Child.</i> 2018 Apr;103(4):371-376.
Reid 2008	Reid S., Johnstone B., Westbury C., i in. <i>Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders</i> . <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 2008, 50: 123–128
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Tablice trwania życia 2021	Średnie trwanie życia w 2021 roku, z podziałem na płeć https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html
Tablice przyczyn zgonów 2021	Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2021 roku: https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_zgo_2021_00_3.zip&sys=zgo (dostęp: 08.02.2023 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
WHOCC	https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 13.08.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zanon 2021	Zanon D., Tumminelli C., Galimberti A.M.C. i in., <i>Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience</i> . Ital J Pediatr. 2021 Nov 6;47(1):222.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 sierpnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zeller 2012a	Zeller R.S., Lee H.M., Cavanaugh P.F., Davidson J., <i>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</i> . Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15-23.
Zeller 2012b	Zeller R.S., Davidson J., Lee H.M., Cavanaugh P.F., <i>Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions</i> . Ther Clin Risk Manag. 2012;8:25-32.