



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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Warszawa, 18 września 2023 r.

W dniu 18.09.2023 r. *Analiza problemu zdrowotnego* 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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Opis kierunków analiz.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	9
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenez.....	12
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	17
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	18
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	31
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	31
4. Interwencja – bromek glikopironium	34
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania glikopironium	38

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	38
5. Komparatory	42
5.1. Komparator	43
6. Efekty zdrowotne.....	44
7. Rodzaj i jakość dowodów	47
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	48
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	51
8. Spis tabel	52
9. Spis rysunków	53
10. Bibliografia.....	54

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AS	ang. <i>Angelman Syndrome</i> – zespół Angelmana
ASD	ang. <i>autism spectrum disorder</i> – zaburzenie ze spektrum autyzmu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMF	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> – niemiecka grupa robocza naukowych towarzystw medycznych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CP	ang. <i>cerebral palsy</i> – porażenie mózgowe
DF	ocena częstości ślinienia się
DIS	ang. <i>Drooling Impact Scale</i> – Skala Wpływu Ślinienia
DQ	ang. <i>Drooling Quotient</i> – współczynnik ślinienia
DS	ocena stopnia nasilenia ślinienia się
DSFS	ang. <i>Drooling Severity and Frequency Scale</i> – Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EUROCAT	ang. <i>The European Surveillance of Congenital Anomalies</i> – europejski rejestr wad wrodzonych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i> – wspólna komisja federalna
GLI	bromek glikopironium
GS	ang. <i>Goldenhar Syndrome</i> – zespół Goldenhara
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
mc.	masa ciała
MCID	ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MECP2	ang. <i>methyl CpG binding protein 2</i> – białko wiążącego metyl CpG 2
mTDS	ang. <i>Modified Teacher's Drooling Scale</i> – Zmodyfikowana skala oceny mTDS
MZ	Ministerstwo Zdrowia

n/d	nie dotyczy
NaV1.1	ang. <i>the sodium channel</i> – kanał sodowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRS	ang. <i>Numeric Rating Scale</i> – numeryczna skala oceny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PEG	przeskórna endoskopowa gastrostomia
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
QoL	ang. <i>Quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>Randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RTT	ang. <i>Rett Syndrome</i> – zespół Retta
SCN1A	ang. <i>sodium channel protein type 1 subunit alpha</i> – podjednostka alfa białka kanału sodowego typu 1
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
UBE3A	ang. <i>Ubiquitin-protein ligase E3A</i> – ligaza ubikwitynowo-białkowa E3A
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
ZIN	nl. <i>Zorginstituut Nederland</i> – niderlandzki instytut ochrony zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Zgodnie z treścią <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)</i>, bromek glikopironium jest wskazany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.</p> <p>Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym. <u>Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisu ChPL Sialanar®.</u></p> <p>Hipersalacja (ang. <i>sialorrhoea</i>) jest definiowana jako nadmierny przepływ śliny, który ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U jej podstaw mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania. Uznaje się, iż fizjologiczny charakter ślinienia może utrzymywać się do 4 roku życia, po czym przekształca się w stan patologiczny.</p> <p>Ślinotok występuje najczęściej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10%-25%). Choć nie jest to stan zagrażający życiu, ślinienie jest związane z problemami fizycznymi, społecznymi i psychologicznymi.</p> <p>Poważne konsekwencje medyczne nadmiernego ślinienia się obejmują zakrzuszenie, zmniejszenie zdolności do kaszlu, a także ciężkie i nawracające infekcje dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc. Powszechne wśród chorych są także infekcje drożdżakowe, odwodnienie, łuszczenie się czy pęknięcie skóry, a także aspiracja śliny.</p>
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	<p>Niekontrolowany ślinotok w połączeniu z występującym mózgowym porażeniem dziecięcym powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, które może się pogarszać wraz z postępowaniem choroby. Wczesne rozpoznanie ślinienia się i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest niezbędne w ogólnym planie interwencji zespołu multidyscyplinarnego.</p> <p>W opinii ekspertów, wszystkie opcje terapeutyczne, dostępne w leczeniu ciężkiego ślinotoku mają swoje ograniczenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej są w dużym stopniu uzależnione od umiejętności lekarza prowadzącego, a plastry z hioscyną nie zawsze umożliwiają odpowiednie miareczkowanie dawki. Rozdrobnione tabletki bromku glikopironium są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, jednakże ich biodostępność jest ograniczona. Dostosowany do wieku chorego doustny preparat o stabilnej biodostępności umożliwiłby precyzyjne podanie dawki, co pomogłoby zindywidualizować leczenie, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężką dysfagią ustno-gardłową, którzy często są leczeni wieloma lekami.</p> <p>Brak preparatu odpowiedniego dla dzieci, dopuszczonego do leczenia ślinotoku, stanowi obecnie przeszkodę w skutecznym leczeniu ww. jednostki chorobowej.</p> <p>Bromek glikopironium odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.</p>
INTERWENCJA	<p>Glikopironium jest kompetycyjnym antagonistą receptorów muskarynowych. Dawka początkowa leku wynosi około 12,8 µg /kg mc. (co odpowiada dawce 16 µg/kg mc. bromku glikopironium) trzy razy na dobę, a następnie jest zwiększana co 7 dni zgodnie ze schematem dawkowania. Produkt leczniczy Sialanar® zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania.</p> <p>Najnowsze wytyczne kliniczne (<i>AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020</i>) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.</p>

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

KOMPARATOR

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

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

METODYKA

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Sialanar® (bromek glikopironium) stosowanego w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym (CP, ang. *cerebral palsy*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

-
- proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Sialanar® jest wskazany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi [ChPL Sialanar®].

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

Sialanar® (bromek glikopironium) ma być finansowany w ramach refundacji aptecznej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Hipersalacja (ang. *sialorrhoea*) jest definiowana jako nadmierny przepływ śliny, który ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U jej podstaw mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania. Nadmierny przepływ śliny wiąże się z szeregiem niedogodności, zarówno dla chorego, jak i jego najbliższego otoczenia. Konsekwencją hipersalacji jest ślinienie, które jest zjawiskiem powszechnym u niemowląt i zmniejsza się w miarę rozwoju motoryki jamy ustnej, zwykle po ukończeniu 18 miesiąca życia. Uznaje się, iż fizjologiczny charakter ślinienia może utrzymywać się do 4 roku życia, po czym przekształca się w stan patologiczny [Eiland 2012, Fairhurst 2011, Melo 2021, Riva 2020, Steffen 2019].

Ślinotok występuje najczęściej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (10%-25%) i innymi zaburzeniami neurorozwojowymi [Eiland 2012]. Diagnoza przed 2 rokiem życia jest niewłaściwa, niezależnie od obecności podstawowych zaburzeń neurologicznych [EMA EPAR 2016]. W przypadku chorych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, nadmierne ślinienie się nie jest spowodowane zwiększoną produkcją śliny, ale brakiem możliwości przełknięcia wydzieliny z powodu spastyczności języka, osłabienia mięśni twarzy, ust i mięśni

gardła oraz utraty koordynacji i funkcji ustno-gardłowych [James 2022]. Chociaż nie jest to stan zagrażający życiu, ślinienie jest związane z problemami fizycznymi, społecznymi i psychologicznymi [Eiland 2012, Parr 2012].

Ślinienie może mieć charakter:

- przedni (klasycznie rozpoznawalny w badaniu podmiotowym) – prowadzi zarówno do powikłań fizycznych, takich jak podrażnienie skóry, infekcje okołoustne i niedożywienie, jak i do izolacji społecznej;
- tylny (niewidoczny, ale równie uciążliwy dla chorych) – może być przyczyną aspiracji, zapalenia płuc i przewlekłych zaburzeń oddychania. Ślinienie tylne jest bardzo częste u osób z chorobami neurologicznymi lub zaburzeniami funkcji mięśniowych, w ostateczności powoduje poważne konsekwencje kliniczne, takie jak aspiracyjne zapalenie płuc [Riva 2020, Melo 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

Kontrola procesu ślinienia się jest nieodzownie połączona z odpowiednią kondycją warg i żuchwy, jak również nienaruszoną funkcją połykania. Uniknięcie zjawiska hipersalacji wymaga precyzyjnego dostrojenia procesów neuronalnych i mięśniowych, zwłaszcza w jamie ustnej i gardle. Ich zaburzenie następuje wskutek dezintegracji neuronów, która ma miejsce w przypadku deficytów neurologicznych, a także w kontekście chorób neurodegeneracyjnych. Inną przyczyną braku integralności okolicy jamy ustnej i szczęki są wady rozwojowe lub urazy. Również na wielu etapach leczenia chorych z nowotworami złośliwymi głowy i szyi mogą wystąpić masywne zaburzenia połykania ze zmniejszonym klirensom śliny. Takie zjawisko może wystąpić również w trakcie leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (klozapina) lub antagonistami dopaminy – leki te prowokują chorobę przypominającą Parkinsona, w której obserwuje się zmniejszoną częstotliwość połykania [EMA EPAR 2016, Steffen 2019, Zanon 2021].

Wśród zaburzeń neurologicznych ślinienie najczęściej występuje w przebiegu porażenia mózgowego. CP obejmuje szeroką grupę nieprawidłowości ruchu i postawy, spowodowanych głównie zaburzeniami w rozwijającym się mózgu płodu lub dziecka.

Wysoka częstość występowania ślinienia się w przebiegu CP może być spowodowana dysfunkcją ustno-ruchową, dysfagią lub zaburzeniami wrażliwości wewnątrzustnej [Riva 2020].

Do innych, mniej powszechnych zaburzeń neurologicznych, w których przebiegu występuje ślinotok, należy zespół Dravet (DS, ang. *Dravet Syndrome*), stanowiący rzadką encefalopatię padaczkową o początku niemowlęcym. Dzieci z DS często prezentują szeroki zakres objawów neurologicznych, w tym hipotonię mięśni twarzy, która jest uważana za główną przyczynę zaburzeń ślinienia się i połykania. Wśród zaburzeń należy wymienić ponadto zespół Retta (RTT, ang. *Rett Syndrome*). U dzieci z RTT występuje zazwyczaj znaczne pogorszenie sprawności ruchowej, prowadzące do trudności w połykaniu i nadmiernego ślinienia się. Do pozostałych zaburzeń o podłożu neurologicznym zaliczyć należy zespół Goldenhara (GS, ang. *Goldenhar Syndrome*), zespół Angelmana (AS, ang. *Angelman Syndrome*), a także wczesnodziecięca neuronalna ceroidolipofuscynoza – encefalopatię, w przebiegu której obserwuje się zahamowanie i cofanie w rozwoju psychoruchowym oraz szybkie pogarszanie wszystkich funkcji ośrodkowego układu nerwowego [EMA EPAR 2016, Kmiec 2007, Riva 2020].

Wśród czynników wpływających na patomechanizm ślinienia się największy nacisk kładzie się na zaburzenia kontroli ustno-ruchowej twarzy, ale może on być również spowodowany hipersalacją, wadami zgryzu i zaburzeniami postawy [Riva 2020]. Ślinotok może być konsekwencją zaburzeń ruchowych w obrębie jamy ustnej, które natomiast są powodowane przez wymienione w tabeli stany:

Tabela 1.
Przyczyny dysfunkcji motorycznych w obrębie jamy ustnej

Zaburzenia centralnego układu nerwowego i mięśniowego	Przyczyny neurorozwojowe	Przyczyny anatomiczne
<ul style="list-style-type: none"> • "statyczne" uogólnione zaburzenia ruchowe (np. mózgowie porażenie dziecięce, udar mózgu) • postępujące zaburzenia motoryczne (np. młodzieńcza choroba Parkinsona, zespół Retta) • porażenie nerwów czaszkowych (np. porażenie Bella, zespół Moebiusa) 	<ul style="list-style-type: none"> • trudności poznawcze i świadomościowe • ciężkie upośledzenie umysłowe • autyzm 	<ul style="list-style-type: none"> • przerost migdałków/guzów • makroglosja • wady zgryzu • słabe zamknięcie ust

<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia mięśniowe (np. <i>miastenia gravis</i>, zapalenie wielomięśniowe) 		
--	--	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Melo 2021* [Melo 2021]

Chorzy ze spastyczną postacią CP mają tendencję do wytwarzania mniejszych ilości śliny, w porównaniu ze zdrowymi osobami [Senner 2004]. Osoby te, charakteryzują się słabą kontrolą mięśni jamy ustnej i twarzy, tj. mają trudności w zamykaniu ust, a częstość odruchu połknięcia jest w ich przypadku zredukowana. Jest to spowodowane zaburzoną koordynacją ruchów języka, a także problemami z koordynacją ruchów głowy i reszty ciała [Erasmus 2012; Fairhurst 2011, Senner 2004]. W przeciwieństwie do spastycznej postaci CP, w innych zaburzeniach neurologicznych hipersalacja może być bardziej znacząca, podczas gdy słaba kontrola oromotoryczna ma mniejszy udział. Przykładowo, u dzieci z dyskinetycznym CP zwiększony niestymulowany przepływ śliny może być wynikiem hiperkinetycznych ruchów ust [Erasmus 2009]. Inne potencjalne przyczyny zwiększonego ślinienia się to m.in. objaw aktywny w złożonej padaczce skroniowo-płciowej; zmiany pod wpływem leków lub czynników drażniących, takich jak ząbkowanie, palenie papierosów i refluks żołądkowo-przełykowy, a także zaburzenia afektywne [Erasmus 2009, Senner 2004].

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że *sialorrhea* wynika głównie z dysfunkcji ustno-ruchowej, rzadziej z hipersalacji [Lakraj 2013, Melo 2021].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie ślinienia się pozostaje opiera się na szczegółowym wywiadzie i badaniu fizycznym [Riva 2020]. Oprócz oceny stanu nerwów czaszkowych w badaniu przedmiotowym należy ocenić również napięcie mięśniowe, postawę głowy oraz prawdopodobne anatomiczne przyczyny oddychania przez usta. Przy ocenie parametrów jamy ustnej uwaga powinna być zwrócona na wielkość i budowę migdałków podniebiennych, ewentualną patologiczną pozycję spoczynkową języka lub parcie na język oraz wady zgryzu. Nawet niewielkie odstępstwa w fizjologicznym ustawieniu zębów lub zaburzenia zgryzu – zwłaszcza często obserwowany wśród chorych zgryz otwarty przedni – mogą wpłynąć negatywnie na i tak już ograniczoną motorykę mięśni twarzy. Szczególnej uwagi wymaga ocena zdolności intelektualnych dzieci z hipersalacją, ponieważ wizualna ocena ich stanu często odpowiada za błędną interpretację ich zdolności poznawczych [Steffen 2019].

Dlatego też należy przeprowadzić wstępną wielodyscyplinarną ocenę w celu wyjaśnienia patofizjologii choroby podstawowej, a tym samym hipersalacji. Zaleca się również wykonanie badania MRI głowy, szczególnie u dzieci z podejrzeniem zaburzeń połykania z powodu uszkodzenia nerwów czaszkowych [Steffen 2019].

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę nasilenia ślinotoku na podstawie klasyfikacji opracowanej przez Thomasa-Stollena i Greenberga.

Tabela 2.
Ocena nasilenia ślinotoku na podstawie klasyfikacji opracowanej przez Thomasa-Stollena i Greenberga

Nasilenie	Objawy kliniczne
Brak ślinotoku	Ślinotok nie występuje
Łagodny ślinotok	Wilgotne jedynie usta
Umiarkowany ślinotok	Wilgotne wargi i broda
Ciężki ślinotok	Wilgotna odzież
Obfity ślinotok	Wilgotna odzież, ręce i otaczające przedmioty

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Fairhurst 2011 i Thomas-Stonell 1988 [Fairhurst 2011, Thomas-Stonell 1988].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przebieg ślinotoku jest nieodzownie połączony z funkcją trzech głównych gruczołów ślinowych – ślinianek przyusznych, podżuchwowych i podjęzykowych. Są one odpowiedzialne za wytwarzanie śliny surowiczej, która jest cienka i wodnista, oraz gęstszej i bardziej lepkiej śliny śluzowej. Nos i płuca również przyczyniają się do przepływu wydzieliny, zwykle w postaci gęstej "flegmy". Wszystkie te formy mogą przyczyniać się do odczuwania dyskomfortu. Ślina surowicza, z racji swojej wodnistej struktury może stale kapać z kącika ust, a jej śluzowata odmiana będzie przyczyniać się do uczucia dławienia i związanej z tym paniki. W wyniku ciągłego kontaktu skóry z wilgocią może ona ulegać podrażnieniu, ponadto nagromadzenie wydzieliny może skutkować pogorszeniem jakości głosu i zakłócaniem snu. Te objawy mogą prowadzić do zwiększonego zmęczenia czy wycofania społecznego [James 2022].

Rysunek 1.
Obraz kliniczny ślinotoku



Źródło: pracowanie własne na podstawie publikacji *EMA EPAR 2016* [EMA EPAR 2016]

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Poważne konsekwencje medyczne nadmiernego ślinienia się obejmują zakrzuszenie, zmniejszenie zdolności do kaszlu, a także ciężkie i nawracające infekcje dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc [EMA EPAR 2016, Dohar 2019]. Poza niedogodnościami dla opiekunów, związanymi z koniecznością chociażby wielokrotnej wymiany śliniaków, dzieci te dotykają infekcje drożdżakowe, odwodnienie, łuszczenie się czy pękanie skóry i najbardziej niepokojąca – aspiracja śliny [Erasmus 2012, Dohar 2019]. Wygląd fizyczny osoby dotkniętej ślinieniem się oraz ślinotok podczas mówienia i jedzenia mogą powodować społeczne zakłopotanie dziecka oraz jego rodziców/opiekunów [Parr 2014]. Szczególnie wśród nastolatków może występować znaczna izolacja społeczna, co w konsekwencji może prowadzić do problemów z poczuciem własnej wartości [Tahmassebi 2003; Senner 2004].

Tabela 3.
Powikłania fizyczne i psychospołeczne ślinotoku

Powikłania	
Fizyczne	Psychospołeczne
<ul style="list-style-type: none"> • spierzchnięcie i maceracja skóry wokół ust; • owrzodzenie wokół ust; • odwodnienie; • nieprzyjemny zapach; • wtórne zakażenia grzybicze i bakteryjne; • zakrztuszenie z powodu nadmiaru śliny 	<ul style="list-style-type: none"> • izolacja; • zwiększona zależność i poziom opieki; • stygmatyzacja; • trudności na tle emocjonalnym (okazywanie uczuć); • bariery edukacyjne

Zródło: Opracowanie własne na podstawie Dohar 2019, EMA EPAR 2016 oraz Erasmus 2012 [Dohar 2019, EMA EPAR 2016 oraz Erasmus 2012]

Brak interwencji medycznej oznacza dla wielu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym kontynuację samego zjawiska ślinotoku oraz wszelkich konsekwencji z jakimi będzie się on łączył w okresie ich dojrzewania i dorosłości [Squires 2012].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Faza zmniejszonej produkcji śliny może być optymalnym momentem na wprowadzenie ćwiczeń połykania, jeśli chory cierpi na dysfagię. Jeśli jest to możliwe, powinno wykonywać się bardziej intensywne ćwiczenia, które wcześniej łączyły się z nadmiernym wysiłkiem ze względu na zwiększone ryzyko aspiracji i ilość śliny. Przy nawrocie hipersalacji, w przypadku braku odpowiedzi na wybrane postępowanie terapeutyczne lub w przypadku zmiany danej choroby podstawowej należy przeprowadzić ponowną interdyscyplinarną diagnostykę. Szczególnie wśród dzieci i młodzieży przedziały czasowe badań kontrolnych powinny uwzględniać dynamikę choroby, jak i ogólny jej rozwój [Steffen 2019]. Ponadto systematyczne monitorowanie ślinotoku jest istotne głównie ze względu na możliwość wystąpienia ślinienia o charakterze tylnym – może ono prowadzić do cichej aspiracji i nawracających zapaleń płuc, które mogą stanowić zagrożenie dla życia dziecka [Melo 2021].

Do monitorowania zaburzenia można wykorzystać zarówno metody ilościowe, jak i skale oceny nasilenia ślinienia [Riva 2020].

Metody ilościowe

Tworzone są dla klinicystów i mogą polegać na pomiarze wagi ręczników i gazików dentystycznych używanych do bezpośredniego pobierania śliny lub poprzez wzory do jej

ilościowego oznaczania. Pomiar ilości śliny są jednakże metodologicznie mało wiarygodne i nie znalazły zastosowania w praktyce klinicznej [Melo 2021, Riva 2020, Steffen 2019]. W związku z tym obecnie nadal brakuje znormalizowanej i zatwierdzonej metody pomiaru ślinotoku przedniego, która uwzględniałaby wszystkie aspekty ślinienia się [Riva 2020].

Wśród najbardziej popularnych metod wyróżnia się następujące:

- technika Sochaniwskyj'ego – polega na przytrzymaniu kubeczkowego urządzenia do pobierania śliny przy brodzie za pomocą pasków przymocowanych do ortodontycznej maski na głowę przez 30 minut. Następnie ślina jest odsysana z kubeczka do kalibrowanej probówki, gdzie zostanie zmierzona. Głównym ograniczeniem tej techniki jest niedokładność pomiarów, w związku z trudnymi do opanowania wyciekami śliny;
- współczynnik ślinienia (DQ, ang. *Drooling Quotient*) – obliczany jest metodą bezpośredniej obserwacji. Za jego pomocą, w sposób półilościowy ocenia się częstotliwość ślinienia. Co 15 sekund, w przedziale czasowym 5, 10 lub 15 minut, obserwuje się obecność lub brak ślinotoku. Wartość DQ jest następnie uzyskiwana ze stosunku liczby epizodów ślinotoku do liczby obserwacji ($DQ = 100 \cdot n^{\circ} \text{epizodów ślinotoku} / n^{\circ} \text{obserwacji}$). Głównym ograniczeniem DQ jest brak oceny intensywności ślinienia, wyrażającej różnice między dużymi i małymi kroplami;
- scyntygrafia ślinianek – ilościowy pomiar ślinienia, w którym wykorzystuje się izotopy radioaktywne. Jest to metoda inwazyjna, dlatego jej zastosowanie jest ograniczone [Riva 2020].

Skale oceny

Skale stanowią odpowiednią metodę oceny wpływu ślinienia na HRQoL, ponieważ są wypełniane przede wszystkim przez chorych lub opiekunów. Są użytecznym narzędziem w praktyce klinicznej do pomiaru zmian w ślinotoku – mierzą intensywność oraz częstotliwość hipersalwacji, co pozwala lepiej udokumentować przebieg terapii [Steffen 2019]. Na niekorzyść subiektywnych metod pomiaru przemawia ewentualny brak ich ujednolicenia, przez co są one stosowane w sposób arbitralny w różnych badaniach. Najczęściej wykorzystywane skale to:

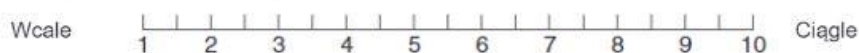
- Skala Wpływu Ślinienia (DIS, ang. *Drooling Impact Scale*) – jest to kwestionariusz, składający się z 10 pytań, których zakres obejmuje nasilenie i częstotliwość występowania ślinienia oraz jego wpływ na QoL. Opiekunowie oceniają każde pytanie
-

w skali od 1 do 10 punktów, stosując numeryczną skalę oceny (NRS, ang. *Numeric Rating Scale*) lub wizualną skalę analogową (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*).

Rysunek 2. Skala Wpływu Ślinienia

W CIĄGU OSTATNIEGO TYGODNIA

1. Jak często Twoje dziecko śliniło się?



2. Jaka była intensywność ślinienia?



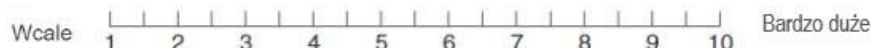
3. Ile razy dziennie trzeba było zmieniać śliniaki lub ubranka z powodu ślinienia się?



4. Jak bardzo nieprzyjemny był zapach śliny u Twojego dziecka?



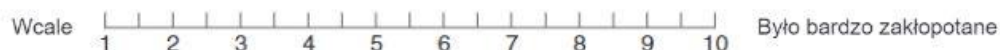
5. Jak duże podrażnienia skóry miało Twoje dziecko z powodu ślinienia się?



6. Jak często usta dziecka wymagały wycierania?



7. Jak bardzo dziecko było zakłopotane z powodu swojego ślinienia?



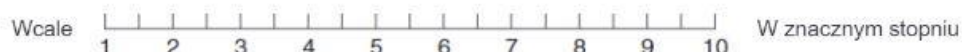
8. Jak często trzeba wycierać ślinę z przedmiotów domowych, np. zabawek, mebli, komputerów?



9. W jakim stopniu ślinienie się dziecka wpłynęło na jego życie?



10. W jakim stopniu ślinienie Twojego dziecka wpłynęło na życie Twoje i Twojej rodziny?



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Zanon 2021 [Zanon 2021]

- Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia (DSFS, ang. *Drooling Severity and Frequency Scale*) – uzyskany wynik jest pochodną sumy punktów częściowych nasilenia i częstotliwości ślinienia; dlatego też opiekunowie mogą określić nasilenie i częstotliwość ślinienia się, przyznając odpowiednio od 1 do 5 i od 1 do 4 punktów. Wynik całkowity wynosi od 2 do 9 punktów;

Tabela 4.
Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia

DSFS	
Nasilenie	Częstotliwość
1 – Nigdy nie ślini się, jest suchy 2 – Łagodne ślinienie się, tylko wargi mokre 3 – Umiarkowane - ślina dociera do warg i brody 4 – Poważne - ślina spływa po brodzie i na ubranie 5 – Obfite - ślina spływa z ciała na przedmioty (meble, książki)	1 – Brak ślinienia się 2 – Sporadycznie ślini się 3 – Często się ślini 4 – Stałe ślinienie się

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Zanon 2021 [Zanon 2021]

- Zmodyfikowana skala oceny mTDS (ang. *Modified Teacher's Drooling Scale*) - dodatkowa skala składająca się z 9 zdań, mająca na celu opisanie stopnia nasilenia i częstotliwości ślinienia się oraz sytuacji klinicznej chorego [Melo 2021, Riva 2020].

Tabela 5.
Zmodyfikowana skala oceny mTDS

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NICE 2017 [NICE 2017]

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ogólna częstość występowania przewlekłego ślinienia się w dzieciństwie jest bliska 0,6%, ale częstość występowania wzrasta do 58% u dzieci z ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak mózgowie porażenie dziecięce [EMA EPAR 2016, Riva 2020, Melo 2021]. Współczynnik chorobowości ciężkiej postaci ślinotoku wśród dzieci z porażeniem mózgowym wynosi aż 33% [Tahmassebi 2003].

CP statystycznie występuje u 2 na 1000 urodzonych dzieci, a na świecie obecnie jest ponad 17 milionów osób dotkniętych tą niepełnosprawnością [NFZ 2016]. Według danych amerykańskich, szacowana częstość występowania CP u dzieci w wieku 3–17 lat wynosi 3,2% (95%: 2,7; 3,7) [McGuire 2019].

Dzieci z ciężką postacią ślinotoku mają większe szanse na leczenie farmakologiczne. Wykazano, że wśród angielskiej populacji chorych z dziecięcym porażeniem mózgowym aż 40% chorych stanowią dzieci ze ślinotokiem, a 15% chorych dzieci z ciężką odmianą ślinotoku. Ciężka postać ślinotoku występuje również wśród dzieci z innymi zaburzeniami neurologicznymi, co zdecydowanie zwiększa ogólną liczbę leczonych dzieci [Reid 2012].

Ślinotok jest coraz częściej uznawany za przejaw bardziej globalnego problemu kontroli wydzielania u dzieci upośledzonych neurologicznie, zwłaszcza z porażeniem mózgowym. Stanowi on zarówno fizyczną, jak i emocjonalną barierę dla świata zewnętrznego. Chorobliwość ślinotoku wykracza daleko poza psychospołeczne uwarunkowania zarówno dla dzieci, jak i rodziców [Dohar 2019].

Leczenie ślinotoku obejmuje programy żywieniowe zwiększające częstotliwość połykania i stymulację jamy ustnej, programy modyfikacji zachowań, leki i/lub operacje. W ciężkich przypadkach chorzy wymagają częstego odsysania treści płucnej, co jednak nie pozwala w wystarczającym stopniu utrzymać zadowolającej funkcji oddechowej. Nakłady czasu i środków, których wymaga takie leczenie, są bardzo znaczące. U chorych, u których nie powiodły się strategie nieinwazyjne, stosuje się metody chirurgiczne, takie jak wycięcie ślinianki, podwiązanie przewodu [Dohar 2019].

W aspekcie psychospołecznym śliniacy się chorzy wykazują niską jakość życia, w tym zakłopotanie społeczne i narastający niepokój emocjonalny. Ponadto, negatywny wpływ

zjawiska wpływa również na opiekunów, zwiększając ich obciążenie i niepokój [Srivanitchapoom 2014].

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ślinotoku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
Melo 2021	2021 [Melo 2021]	Leczenie ślinotoku w populacji pediatrycznej
NHS 2020	2020 [NHS 2020]	Leczenie ślinotoku w populacji pediatrycznej
AWMF 2019	2019 [AWMF 2019]	Leczenie ślinotoku
Fairhurst 2011	2011 [Fairhurst 2011]	Leczenie ślinotoku w populacji pediatrycznej

Najnowsze wytyczne kliniczne (AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu ślinotoku. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (AWMF 2019).

Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia stosowania hioscyny w postaci plastrów [AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011]. Poza wskazaniem dopuszcza się stosowanie triheksyfenidylu, stosowanego głównie w leczeniu dystonii i dyskinetycznej postaci mózgowego porażenia dziecięcego [Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011]. Dostępne są również doniesienia świadczące o skuteczności benzatropiny w objawowym leczeniu ślinotoku [AWMF 2019, Melo 2021, Fairhurst 2011].

Według wytycznych, w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu farmakoterapii można rozważyć iniekcje toksyny botulinowej lub zabieg chirurgiczny [Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011, AWMF 2019].

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ślinotoku

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Fairhurst 2011	Leki antycholinergiczne ogółem	Bezwzględnie nie należy stosować leków antycholinergicznych u chorych z jaskrą, miastenią i zatrzymaniem moczu w wywiadzie. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków z tej grupy u chorych z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, w tym refluksem żołądkowo-przełykowym i/lub zaparciami.
AWMF 2019		Leków antycholinergicznych nie należy stosować u chorych z jaskrą z wąskim kątem przesączania, miastenią i zatrzymaniem moczu w wywiadzie.
Melo 2021	Bromek glikopironium	Rekomenduje się zastosowanie bromku glikopironium w ramach leczenia pierwszej linii. Ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż skopolamina, powinien on być stosowany w pierwszej kolejności. Roztwór bromku glikopironium wskazany jest w krótkoterminowym lub przerywanym, objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku. Działanie leku utrzymuje się od 6 do 8 godzin (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie skuteczne</i>).
NHS 2020		Zaleca się zastosowanie bromku glikopironium w postaci produktu leczniczego Sialanar®, który jest jedynym lekiem zarejestrowanym do objawowego leczenia ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego ślinienia się) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi. Należy zastosować dawkowanie zgodne z ChPL. Działania niepożądane wynikają głównie z działania antycholinergicznego. Należy zachować ostrożność u dzieci z problemami kardiologicznymi, ponieważ potencjalne działania niepożądane obejmują zwiększenie tętna i ciśnienia krwi, a także zaburzenia rytmu. Należy także zachować ostrożność podczas stosowania leku w bardzo gorące dni, ponieważ ze względu na pośredniczenie przywspółczulnego układu nerwowego w poceniu się kontrola temperatury może być zaburzona.
AWMF 2019		Wśród dzieci i młodzieży ze ślinotokiem rekomenduje się zastosowanie bromku glikopironium. Zaletą tego leku jest możliwość precyzyjnego dostosowania dawki. Wadę stanowi natomiast konieczność regularnego stosowania w celu uzyskania efektu terapeutycznego. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznych, ze względu na znaczenie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ślinotoku w populacji pediatrycznej jest lek Sialanar®.
Fairhurst 2011		W pierwszej linii leczenia rekomenduje się zastosowanie bromku glikopironium w postaci doustnej lub iniekcji. Ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do skopolaminy powinien on być stosowany w pierwszej kolejności. Należy podawać go z posiłkami i jest szczególnie skuteczny u dzieci z nadmiernym wydzielaniem śliny w nocy.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Melo 2021	Skopolamina/hioscyna (w postaci plastrów)	W pierwszej linii leczenia ślinotoku rozważyć można zastosowanie skopolaminy w postaci plastrów, zwłaszcza w przypadku stosowania krótkoterminowego. Plaster należy naklejać za uchem co 3 dni, zmieniając miejsce na skórze w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia podrażnienia skóry. Dawkowanie wynosi od 1 do ¼ plastra (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie skuteczne</i>).
NHS 2020		Plastry transdermalne z hioscyną stosowane są w leczeniu ślinotoku <i>off-label</i> . Istnieją znaczne różnice w skuteczności u poszczególnych osób oraz odnotowuje się wyższą skuteczność dla krótkotrwałych terapii. Plastry umieszcza się za uchem na 2-3 dni, zmieniając miejsce aplikacji, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji miejscowej. W przypadku konieczności zastosowania mniejszej dawki plaster należy przyciąć lub zasłonić jego część. Oprócz działań niepożądanych wynikających z działania antycholinergicznego, często występującym działaniem niepożądanym jest miejscowa reakcja skórna, która może wymagać przerwania stosowania plastrów.
AWMF 2019		Można rozważyć zastosowanie skopolaminy w postaci transdermalnej lub roztworu wodnego, przyjmowanego doustnie lub za pośrednictwem PEG.
Fairhurst 2011		Plastry z hioscyną od dawna stosowane są w objawowym leczeniu ślinotoku. Ich skuteczność jest zróżnicowana u poszczególnych chorych. Największą skuteczność odnotowuje się w leczeniu krótkoterminowym. W miejscu stosowania często występują uciążliwe alergiczne reakcje skórne. Zgłaszano także pogorszenie kontroli nad napadami drgawkowymi. Często obserwuje się występowanie kserostomii (nieprzyjemnej suchości w ustach) i suchości oczu, co prowadzi do pogorszenia funkcji oralno-ruchowych i/lub zaburzeń czynnościowych wzroku. Przy długotrwałym stosowaniu obserwuje się utratę skuteczności hioscyny.
Melo 2021	Triheksyfenidyl	Triheksyfenidyl jest stosowany głównie w leczeniu dystonii i dyskinezyjnej postaci mózgowego porażenia dziecięcego. Stosowany jest także <i>off-label</i> w leczeniu ślinotoku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg (niemowlęta) do 1 mg (dzieci) raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co dwa tygodnie do maksymalnie 2 mg trzy razy na dobę (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>).
NHS 2020		Triheksyfenidyl jest lekiem przeciwocholinergicznym stosowanym głównie w leczeniu dystonii i dyskinezyjnej postaci mózgowego porażenia dziecięcego. Zmniejszenie hipersalwacji u chorych może być korzystnym efektem wtórnym, ale leczenie należy stosować tylko w oparciu o decyzję lekarza specjalisty.
Fairhurst 2011		Triheksyfenidyl jest stosowany głównie w leczeniu dystonii. W przypadku objawowego leczenia ślinotoku na początku należy zastosować bardzo niskie dawki, które należy stopniowo zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Melo 2021	<u>Benzatropina</u>	Dostępne są doniesienia o skuteczności benzatropiny w dawkach 3-3,8 mg na dobę w objawowym leczeniu ślinotoku. Obserwuje się znaczące działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego m.in. sedację, dysfonię i niepokój (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>).
AWMF 2019		Atropina i jej pochodne należą do leków często stosowanych przy hypersalwacji, mimo niewielkiej liczby badań wykazujących ich skuteczność.
Fairhurst 2011		Dostępne są doniesienia o skuteczności benzatropiny w dawkach 3-3,8 mg na dobę w objawowym leczeniu ślinotoku. Obserwuje się znaczące działania niepożądane, takie jak lęk, depresja i sedacja.
Fairhurst 2011	Bromek ipratropium w postaci wziewnej	Bromek ipratropium stosowany jest w postaci wziewnej w leczeniu astmy. W populacji dorosłych chorych na chorobę Parkinsona stosowany jest także w objawowym leczeniu ślinotoku. Nie przeprowadzono do tej pory badań dotyczących wykorzystania bromku ipratropium w populacji pediatrycznej.
Melo 2021	<u>Iniekcje toksyny botulinowej</u>	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub nietolerancji takiego leczenia można rozważyć zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej. Toksyna botulinowa jest skuteczna przez okres od 1 do 6 miesięcy, przy czym najwyższą skuteczność odnotowuje się po 4-6 tygodniach od iniekcji. Wstrzyknięcie podaje się pod kontrolą USG do ślinianek przyusznych i podżuchwowych. Odnotowuje się występowanie istotnych działań niepożądanych, zwłaszcza w przypadku zagęszczania wydzieliny i trudności w połykaniu (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>). Poziom dowodów nie jest obecnie wystarczający, aby potwierdzić skuteczność iniekcji toksyny botulinowej u dzieci.
NHS 2020		W przypadku niepowodzenia leczenia antycholinergicznego można rozważyć iniekcje toksyny botulinowej. Toksyna botulinowa jest skuteczna przez okres od 1 do 6 miesięcy, przy czym najwyższą skuteczność odnotowuje się po 4-6 tygodniach od iniekcji. Odnotowuje się występowanie istotnych działań niepożądanych, zwłaszcza w przypadku zagęszczania wydzieliny i trudności w połykaniu.
AWMF 2019		U dzieci i młodzieży ze ślinotokiem można rozważyć zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej, której skuteczność utrzymuje się przez 10-14 tygodni. Wadą tej opcji terapeutycznej jest trudność w dostosowaniu dawki w celu osiągnięcia odpowiedniej skuteczności u poszczególnych chorych.
Fairhurst 2011		W przypadku niepowodzenia leczenia antycholinergicznego można rozważyć iniekcje toksyny botulinowej. Wstrzyknięcie podaje się pod kontrolą USG do ślinianek przyusznych i podżuchwowych. Odnotowuje się występowanie istotnych działań niepożądanych, zwłaszcza zagęszczania wydzieliny i trudności w połykaniu
Melo 2021		Zabieg chirurgiczny

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego można rozważyć u dzieci >5 r.ż., ze względu na kształtowanie się do tego czasu funkcji motorycznych jamy ustnej. Zastosowanie zabiegu chirurgicznego wskazane jest w ciężkiej postaci ślinotoku, w przypadku braku odpowiedzi na sześciomiesięczną terapię nieoperacyjną oraz znaczącego negatywnego wpływu ślinotoku na jakość życia dzieci, ich rodzin i opiekunów. Zazwyczaj zaleca się połączenie metod chirurgicznych (<i>Poziom rekomendacji/Siła dowodów: leczenie prawdopodobnie skuteczne</i>).
NHS 2020		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub nietolerancji takiego leczenia można rozważyć zabieg chirurgiczny. Skuteczność zabiegu chirurgicznego jest zróżnicowana. W przypadku niektórych dzieci następuje długoterminowa kontrola choroby, u innych odnotowuje się tylko chwilową poprawę, której konsekwencją jest suchość w ustach, próchnica i trudności w żuciu.
AWMF 2019		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.
Fairhurst 2011		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz iniekcje toksyny botulinowej rozważyć można przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Skuteczność zabiegu chirurgicznego jest zróżnicowana. W przypadku niektórych dzieci następuje długoterminowa kontrola choroby, u innych odnotowuje się tylko chwilową poprawę, której konsekwencją jest suchość w ustach, próchnica i trudności w żuciu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

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

Niekontrolowany ślinotok w połączeniu z występującymi zaburzeniami neurologicznymi powoduje **znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty**

fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, które może się pogarszać wraz z postępem choroby.

Ślinotok stanowi duże ograniczenie w dostępie osób niepełnosprawnych ruchowo do nowych i zaawansowanych technologii elektronicznych, które dają im większe możliwości komunikowania się i większą niezależność. Brak kontroli nad ślinieniem, w obliczu presji rówieśników, może prowadzić do utraty poczucia własnej wartości. Dla osób niezaangażowanych społecznie w problemy osób niepełnosprawnych rozwojowo, podejście do osoby śliniącej się, podjęcie rozmowy lub nawiązanie kontaktu fizycznego wymaga świadomego wysiłku [Erasmus 2012].

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

Pierwszym krokiem w kierunku dobrania odpowiedniego leczenia jest dokładne zbadanie chorego, które ma prowadzić do postawienia właściwego rozpoznania. Najlepszym sposobem na skuteczne leczenie ślinienia się jest pełne zrozumienie jego przyczyn i fizjopatologii. Terminy „ślinienie się” i „sialorrhoea” są często używane zamiennie, mimo że mają inną fizjopatologię. Ślinienie się rzadko wiąże się z hipersalacją, która często jest tylko czynnikiem towarzyszącym, pogłębiającym podstawową patologię. Większość dzieci śliniących się ma problemy z funkcją motoryczną mięśni biorących udział w połykaniu oraz postawą głowy i szyi. Jednak jedynymi interwencjami, które bezpośrednio wpływają na etiopatogenezę ślinienia się, są metody zachowawcze, mające na celu poprawę funkcji oralno-ruchowej chorych [Riva 2020].

W opinii ekspertów, wszystkie opcje terapeutyczne, dostępne w leczeniu ciężkiego ślinotoku mają swoje ograniczenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej są w dużym stopniu uzależnione

od umiejętności lekarza prowadzącego, a plastry z hioscyną nie zawsze umożliwiają odpowiednie miareczkowanie dawki. Rozdrobnione tabletki bromku glikopironium są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, jednakże ich biodostępność jest ograniczona. Dostosowany do wieku chorego doustny preparat o stabilnej biodostępności umożliwiłby precyzyjne podanie dawki, co pomogłoby zindywidualizować leczenie, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężką dysfagią ustno-gardłową, którzy często są leczeni wieloma lekami [EMA EPAR 2016].

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

Najnowsze wytyczne kliniczne (AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020) jednoznacznie wskazują bromek glikopironium jako preferowaną opcję terapeutyczną w ww. jednostce chorobowej. W przeciwieństwie do innych leków antycholinergicznym, ze względu na znacznie ograniczone przekraczanie bariery krew-mózg, cechuje się on niższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [AWMF 2019; Melo 2021; NHS 2020].

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

4. Interwencja – bromek glikopironium

Produkt leczniczy Sialanar® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.09.2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Proveca Pharma Limited. Produkt leczniczy Sialanar® dostępny jest w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu. Każdy ml roztworu zawiera 400 µg bromku glikopironium, co odpowiada 320 µg glikopironium.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Sialanar®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC¹	Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze przeznaczone do stosowania w czynnościowych zaburzeniach układu pokarmowego, syntetyczne leki przeciwcholinergiczne, czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: A03AB02.																							
Działanie leku	Glikopironium jest lekiem przeciwmuskarynowym, którego działanie obwodowe jest podobne do działania atropiny. Leki przeciwmuskarynowe są kompetycyjnymi inhibitorami działania acetylocholiny w miejscach wiązania receptorów muskarynowych narządów efektorowych autonomicznego układu nerwowego, unerwionych przez układ przywspółczulny (zazwojowe neurony cholinergiczne). Ponadto leki te hamują działanie acetylocholiny w mięśniach gładkich bez unerwienia cholinergicznego.																							
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Sialanar® jest wskazany w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi.																							
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Produkt leczniczy Sialanar® zaleca się do krótkotrwałego, okresowego stosowania.</p> <p><u>Dawka początkowa:</u></p> <p>Początkowo dawka wynosi około 12,8 µg /kg mc. (co odpowiada dawce 16 µg/kg mc. bromku glikopironium) trzy razy na dobę, a następnie jest zwiększana co 7 dni zgodnie z dawkowaniem podanym poniżej w tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Masa ciała [kg]</th> <th colspan="5">Dawka [ml]²</th> </tr> <tr> <th>poziom 1 (~12,8 µg/kg mc.)</th> <th>poziom 2 (~25,6 µg/kg mc.)</th> <th>poziom 3 (~38,4 µg/kg mc.)</th> <th>poziom 4 (~51,2 µg/kg mc.)</th> <th>poziom 5 (~64,0 µg/kg mc.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13-17</td> <td>0,6</td> <td>1,2</td> <td>1,8</td> <td>2,4</td> <td>3*</td> </tr> <tr> <td>18-22</td> <td>0,8</td> <td>1,6</td> <td>2,4</td> <td>3,2</td> <td>4*</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała [kg]	Dawka [ml] ²					poziom 1 (~12,8 µg/kg mc.)	poziom 2 (~25,6 µg/kg mc.)	poziom 3 (~38,4 µg/kg mc.)	poziom 4 (~51,2 µg/kg mc.)	poziom 5 (~64,0 µg/kg mc.)	13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*	18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
Masa ciała [kg]	Dawka [ml] ²																							
	poziom 1 (~12,8 µg/kg mc.)	poziom 2 (~25,6 µg/kg mc.)	poziom 3 (~38,4 µg/kg mc.)	poziom 4 (~51,2 µg/kg mc.)	poziom 5 (~64,0 µg/kg mc.)																			
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*																			
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*																			

¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

² Dotyczy glikopironium w przeliczeniu na µg/kg mc.

	23-27	28-32	33-37	38-42	43-47	≥48
	1	2	3	4	5*	6*
	1,2	2,4	3,6	4,8	6*	6*
	1,4	2,8	4,2	5,6	6*	6*
	1,6	3,2	4,8	6*	6	6
	1,8	3,6	5,4	6*	6	6
	2	4	6*	6	6	6

*maksymalna indywidualna dawka dla tego zakresu wartości masy ciała

Kontynuacja leczenia i dostosowywanie dawki:

Proces ustalania dawki należy kontynuować do czasu zrównoważenia stosunku skuteczności produktu do działań niepożądanych, w razie potrzeby zwiększając lub zmniejszając dawkę, aż do osiągnięcia maksymalnej indywidualnej dawki glikopirionium wynoszącej 64 µg/kg masy ciała lub 6 ml (1,9 mg glikopirionium, co odpowiada 2,4 mg bromku glikopirionium) trzy razy na dobę, w zależności od tego, która z nich jest mniejsza. Maksymalna objętość największej dawki wynosi 6 ml.

Zaburzenia czynności nerek:

Dawki należy zmniejszyć o 30% u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <90 - ≥30 ml/min/1,73m²). Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73m²), w tym u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

Sposób przyjmowania:

Podanie doustne. Dawkę produktu należy stosować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku bądź też o stałej godzinie w zależności od spożywania pokarmów. Należy unikać żywności o dużej zawartości tłuszczów. W przypadku konieczności stosowania produktu z pokarmem ze względu na indywidualne potrzeby dziecka dawkę należy podawać w sposób stały w trakcie spożywania pokarmu.

Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Sialanar® powinni przepisywać lekarze z doświadczeniem w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami neurologicznymi.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p><u>Działanie przeciwcholinergiczne</u></p> <p>Opiekun powinien przerwać leczenie oraz zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego, jeśli zaobserwuje: zaparcia; zatrzymanie moczu; zapalenie płuc; reakcję alergiczną; gorączkę, zmiany w zachowaniu dziecka, także podczas wysokiej temperatury otoczenia. Po dokonaniu oceny objawów lekarz prowadzący podejmie decyzję o zaprzestaniu leczenia lub jego kontynuacji z zastosowaniem mniejszej dawki.</p> <p><u>Długotrwałe stosowanie:</u></p> <p>Opublikowane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie obejmują czasu wykraczającego poza 24-tygodniowy okres leczenia. Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania czas leczenia powinien być jak najkrótszy. Jeśli konieczna jest ciągła terapia (np. w warunkach opieki paliatywnej) lub też leczenie jest powtarzane okresowo (np. w warunkach niepaliatywnych podczas leczenia przewlekłej choroby), należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z każdym indywidualnym przypadkiem.</p>

Ślinotok o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym:

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

Zaburzenia dotyczące serca:

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania glikopironium wśród chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, arytmia serca oraz schorzeniami charakteryzującymi się tachykardią, ze względu na potencjalne konsekwencje polekowe, jak: zwiększenie częstości akcji serca, zaburzenia jego rytmu, a także zmiany w ciśnieniu krwi. Opiekunowi należy zalecić mierzenie tętna, jeśli wydaje się, że dziecko ma złe samopoczucie, i zgłaszać przypadki bardzo szybkiej lub bardzo wolnej akcji serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia stomatologiczne:

Ze względu na to, że zmniejszone wydzielanie śliny może zwiększać ryzyko chorób jamy ustnej oraz zmian okołozębnych, należy zadbać o właściwą higienę jamy ustnej i regularną kontrolę stomatologiczną.

Zaburzenia układu oddechowego:

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

Działania niepożądane dotyczące OUN:

Ze względu na swoją czwartorzędową budowę glikopironium cechuje ograniczona zdolność przechodzenia przez barierę krew-mózg, aczkolwiek zakres penetracji jest nieznany. Należy zachować ostrożność u dzieci z osłabioną barierą krew-mózg, np. w przypadku drenażu komory mózgu, obecności guza mózgu, zapalenia mózgu.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat:

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania glikopironium z doustnymi preparatami potasu w postaci stałej, ze względu na zwiększenie ryzyka urazu górnego odcinka przewodu pokarmowego związanego z doustną, stałą postacią preparatu poprzez wydłużony czas pasażu przez przewód pokarmowy i wysokie miejscowe stężenie jonów potasu.

Podobnie, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sialanar® z lekami o właściwościach przeciwcholinergicznymi (np. leki przeciwhistaminowe, przeciwdepresyjne). Mogą one powodować skumulowane działanie parasympatykolityczne, m.in. suchość jamy ustnej, zatrzymanie moczu, zaparcie i splątanie, a także zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu antycholinergicznego.

	<p>Glikopironium należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku przyjmowania jednocześnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekami rozkurczowymi; • topiramatem; • uspokajającymi lekami przeciwhistaminowymi; • neuroleptykami/lekami przeciwpsychotycznymi; • lekami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe; • trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz inhibitorami monoaminooksydazy; • opioidami; • kortykosteroidami. <p><u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację:</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia glikopironium. Brak danych dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz jego wpływu na płodność u ludzi. Dane dostępne publicznie są niewystarczające do dostatecznej oceny wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy młodych osób dorosłych.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u></p> <p>Produkt leczniczy Sialanar® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Antycholinergiczne działanie glikopironium może powodować niewyraźne widzenie, zawroty głowy i inne efekty mogące osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane nasilają się ze zwiększeniem dawki.</p> <p><u>Sód:</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce maksymalnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>W przypadku wystąpienia znanego działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym podczas zwiększania dawki należy zmniejszyć dawkę do poprzedniej, niższej wielkości, a działanie niepożądane monitorować. Jeśli objawy nie ustąpią, należy przerwać leczenie. W przypadku wystąpienia zaparcia, zatrzymania moczu lub zapalenia płuc należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Młodsze dzieci mogą być bardziej podatne na działania niepożądane, co należy uwzględnić podczas każdego dostosowywania dawki leku.</p> <p>Istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Sialanar® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Sialanar® oraz obwieszczenia MZ z 30.08.2023 r.

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania glikopironium

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

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

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – <https://bipold.aotm.gov.pl/>
- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- ZIN (niderlandzki instytut ochrony zdrowia) – <https://www.zorginstituutnederland.nl>

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczyły wskazania szerszego niż analizowane w niniejszym raporcie, tj chorych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi. Spośród odnalezionych rekomendacji 4 były pozytywne, a 1 negatywna.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka GLI w porównaniu z PLC. Zaznaczono również, że decyzja ta jest uzasadniona tzw.

ugruntowanym zastosowaniem GLI we wnioskowanej populacji. W rekomendacji negatywnej zwrócono głównie uwagę na błędy metodologiczne np. nieuwzględnienie istotnych punktów końcowych dla badania, a także brak porównania badanej interwencji z innymi, stosowanymi terapiami wśród wnioskowanej populacji. Podkreślono także, że zbyt krótki okres obserwacji chorych był niewystarczający do określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa GLI. Odwoływanie się do rekomendacji *CADTH 2020* w kontekście niniejszego procesu jest nie jest jednak uzasadnione ze względu na fakt, że aktualnie Wnioskodawca dysponuje szerszym zestawem danych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bromku glikopironium wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Cuvposa® (bromek glikopironium)	CADTH 2020	Negatywna	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku	<p>Rekomendacja: Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH nie rekomenduje refundacji doustnego roztworu glikopirołanu w populacji chorych w wieku od 3 do 18 lat ze schorzeniami neurologicznymi związanymi z problemem ślinotoku.</p> <p>Uzasadnienie: Organizacja dokonała przeglądu RCT III fazy (GLI vs. PLC). Pomimo redukcji stopnia ślinienia się u niektórych chorych po zastosowaniu badanego leku, mierzonej za pomocą mTDS, istnieją wątpliwości co do klinicznego aspektu tej poprawy. Przemawia za tym głównie fakt, że mTDS jest subiektywną i niewalidowaną skalą, a w literaturze brak danych dla jej minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID, ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>).</p> <p>Mało prawdopodobną w opinii CADTH okazała się również kwestia uogólnienia wyników badania na chorych rutynowo spotykanych w praktyce klinicznej w Kanadzie. Badanie obejmowało głównie chorych z porażeniem mózgowym dziecięcym (75% i 70% chorych w grupach otrzymujących odpowiednio GLI i PLC). Z badania wykluczono chorych, którzy mieli słabo kontrolowane napady padaczkowe. Biorąc pod uwagę fakt, że GLI może obniżyć próg drgawkowy, wpływ tego leku na kontrolę napadów padaczkowych jest istotnym wynikiem, którego nie uwzględniono w analizowanym badaniu.</p> <p>Brak pozytywnej rekomendacji został uzasadniony również brakiem badań porównawczych GLI z innymi metodami leczenia stosowanymi w Kanadzie w celu zmniejszenia silnego ślinienia się, w tym z toksyną botulinową, innymi lekami antycholinergicznymi oraz zabiegami chirurgicznymi.</p> <p>W badaniu zaobserwowano wysoki odsetek zdarzeń niepożądanych, a zbyt krótki okres obserwacji chorych był niewystarczający do określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. Również efektywność kosztowa GLI w stosunku do aktywnych komparatorów stosowanych obecnie w Kanadzie była nieznana, podobnie jak jego opłacalność po 24 tygodniach.</p>
Sialanar® (bromek glikopironium)	ZIN 2019	Pozytywna	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z przewlekłymi	<p>Rekomendacja: ZIN zalecił umieszczenie preparatu Sialanar® na liście leków wskazanych do stosowania w wymienionej populacji.</p>

			zaburzeniami neurologicznymi, w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku	Uzasadnienie: Podstawy naukowe do oceny wartości terapeutycznej dla produktu leczniczego Sialanar® są ograniczone. Pomimo tych ograniczeń niderlandzki instytut ochrony zdrowia wydał zgodę, decyzję opierając na pozytywnej argumentacji EMA, gdzie stosunek korzyści do ryzyka dla GLI u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi był korzystny. W oparciu o kryteria wymiennego stosowania, GLI nie kwalifikowało się do umieszczenia na liście 1A, ze względu na fakt, że został zarejestrowany na podstawie ugruntowanego zastosowania, natomiast uzyskało taką kwalifikację w wykazie 1B, co jednak wiąże się z dodatkowymi kosztami dla budżetu.
	G-BA 2018	Pozytywna	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku	Rekomendacja: G-BA zatwierdził refundację produktu leczniczego Sialanar®. Uzasadnienie: GLI został porównany z najlepszą opieką wspomagającą oraz wykazał w tym porównaniu korzyść dodatkową we wnioskowanej populacji. Decyzję oparto również o wyniki badań <i>Zeller 2012</i> oraz <i>Mier 2000</i> , gdzie GLI był porównywany z PLC.
	HAS 2018	Pozytywna	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku	Rekomendacja: Produkt leczniczy Sialanar® posiada zatwierdzoną rekomendację do stosowania w zakresie aptek pozaszpitalnych i leczenia szpitalnego. Uzasadnienie: GLI posiada umiarkowaną korzyść kliniczną. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sialanar® są ograniczone oraz brakuje wystarczającej ilości danych odnoszących się do długoterminowego okresu obserwacji.
	SMC 2017	Pozytywna	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku	Rekomendacja: Bromek glikopironium (Sialanar®) został dopuszczony do stosowania w ramach NHS Scotland. Uzasadnienie: Dostępność produktu leczniczego Sialanar® stanowi alternatywę dla istniejącego preparatu generycznego stosowanego niezgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przy niewielkim dodatkowym koszcie.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie najnowszych wytycznych preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu ślinotoku jest bromek glikopironium [AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020]. Cechuje się on korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami antycholinergicznymi [NHS 2020].

Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia stosowania hioscyny w postaci plastrów [Fairhurst 2011, AWMF 2019, Melo 2021, NHS 2020]. Poza wskazaniem dopuszcza się stosowanie triheksyfenidylu, stosowanego głównie w leczeniu dystonii i dyskinetycznej postaci mózgowego porażenia dziecięcego [Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011]. Dostępne są również doniesienia świadczące o skuteczności benzatropiny w objawowym leczeniu ślinotoku [AWMF 2019, Melo 2021, Fairhurst 2011].

Według wytycznych, w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu farmakoterapii można rozważyć iniekcje toksyny botulinowej lub zabieg chirurgiczny [Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011, AWMF 2019].

W badaniu przeprowadzonym w 2012 roku, wśród brytyjskich pediatrów najczęściej stosowaną opcją w leczeniu ślinotoku było leczenie farmakologiczne obejmujące: hioscynę oraz bromek glikopironium. Innymi stosowanymi opcjami były: iniekcje toksyny botulinowej,

ćwiczenia usprawniające motorykę narządu mowy, operacja chirurgiczna gruczołów ślinowych, poprawa postawy, a także zastosowanie urządzeń wewnątrzustnych [Parr 2012].

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

5.1. Komparator

W związku z obecnym brakiem leczenia chorych ze ślinotokiem w Polsce, komparatorem jest brak leczenia.

Istnieją jednak alternatywne środki zachowawcze. W przypadku stwierdzenia problemów związanych z zębami istotne jest leczenie dentystyczne oraz rutynowa higiena jamy ustnej. W sytuacji wykrycia problemów związanych z migdałkami, które powodują niedrożność nosa może być wskazane skierowanie do laryngologa oraz poprawa postawy. W przypadku silnego i obfitego ślinotoku istnieją specjalne chłonne apaszki i bandany chroniące odzież. Należy również unikać wkładania palców lub przedmiotów do ust, picia słodkich napojów gazowanych oraz spożywania kwaśnych produktów spożywczych, gdyż zwiększają one produkcję śliny [Fairhurst 2011].

W redukcji ślinotoku u niektórych osób wystąpiły dobre wyniki po stosowaniu akupunktury oraz leków homeopatycznych, jednak nie zgłoszono żadnych kontrolowanych badań klinicznych. Pomocne przez krótki czas np. na specjalne okazje mogą się również okazać opaski na nadgarstek [Fairhurst 2011].

Jeśli u danego dziecka występuje odpowiedni poziom uwagi pomocne mogą być ćwiczenia motoryki jamy ustnej. Często potrzeba jednak znacznego okresu, aby poprawić sytuację, a uzyskana kontrola jest zależna od poziomu koncentracji dziecka oraz innych zadań wykonywanych w tym samym czasie [Fairhurst 2011].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

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

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

Na podstawie dostępnych publikacji uznano, iż skala DIS jest odpowiednim narzędziem do oceny stopnia nasilenia ślinotoku. Skala ta ma zastosowanie w ocenie ilościowego określenia krótko- i średnioterminowych korzyści z leczenia i kontrolowania ślinienia się, z uwzględnieniem aspektu społecznego, samopoczucia dziecka i wpływu jego choroby na opiekuna. Czulość skali DIS zoptymalizowano dzięki zastosowaniu domen posiadających zdolność do zmiany po interwencji oraz ich ocenie w 10–punktowej skali, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ ślinienia się na jakość życia. Poziom ślinienia się nie jest jednostajny w czasie, stąd każda domena jest oceniana w odniesieniu do tygodnia, w celu zminimalizowania zmienności pomiaru [Reid 2010].

Skala DIS została zwalidowana w badaniu *Reid 2010*, gdzie na podstawie badań potwierdzono jej wiarygodność w ocenie wpływu interwencji kontrolujących wydzielanie śliny na ślinienie się u dzieci z zaburzeniami rozwoju. Zbadano, iż skala ta posiada dobrą rzetelność powtarzalności testu, wśród dzieci ze stabilną postacią choroby oraz pozytywną reakcją na zmiany u dzieci, które zostały poddane interwencji w zakresie kontroli ślinienia. Jest to równoznaczne z tym, że różnica między dwiema parami pomiarów powinna znajdować się w granicach dwóch odchyłeń standardowych od średniej [Reid 2010]. Za minimalną klinicznie istotną różnicę w wyniku według skali DIS uznaje się 12,5 punktów [Reid 2019].

Skala DSFS i mTDS służą do oceny nasilenia i częstości ślinienia się, przy czym na podstawie dostępnych danych skalę DSFS uznano za bardziej wiarygodną miarę oceny ślinienia się [CADTH 2020; Rashnoo 2015].

Oceny stopnia nasilenia ślinienia się (DS) w skali DSFS dokonuje się przy użyciu 5-stopniowej domeny od 1 (suchy) do 5 (obfite ślinienie się), natomiast oceny częstości ślinienia się (DF) z wykorzystaniem 4-stopniowej skali od 1 (brak ślinienia się) do 4 (ciągłe ślinienie się). Skala DSFS jest szybką i łatwą skalą oceny ślinienia się, co jest szczególnie ważne w warunkach ograniczonego czasu pomiaru [Rashnoo 2015].

Skala mTDS składa się z 9-punktowej skali, gdzie 1 oznacza brak ślinienia się, a 9 obfite ślinienie występujące często [Zeller 2012a]. Skala ta nie została zwalidowana, posiada negatywną opinię CADTH, stąd jej wyniki są mało wiarygodne i obniżają jakość badania [CADTH 2020].

W związku z powyższym w niniejszej analizie wyniki uzyskane w zwalidowanych skalach DIS i DSFS będą stanowiły najbardziej wiarygodne źródło informacji odnośnie do skuteczności leczenia u chorych z problemem ślinienia się.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Sialanar® (bromek glikopironium), wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji obejmującej chorych z ciężką postacią ślinotoku oraz z przewlekłym zaburzeniami neurologicznymi.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli chorzy.
Interwencja	Bromek glikopironium stosowany zgodnie z ChPL Sialanar®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory³	Jako komparatory wskazano: <ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia. 	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Podetap III – bazy główne (wyszukiwanie badań dla komparatora)		
Populacja	<p>Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat z ciężką postacią ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielenia śliny) oraz z mózgowym porażeniem dziecięcym</p> <p>Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji obejmującej chorych z ciężką postacią ślinotoku oraz z przewlekłym zaburzeniami neurologicznymi.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli chorzy.
Interwencja	Brak leczenia.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Dowolny	Niezgodny z założonymi.
		n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (wyrażona za pomocą obiektywnych skal spójnych ze skalami zastosowanymi w badaniu <i>Parr 2017</i>, tj. DIS i DSFS); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy literatury, badania kliniczne inne niż randomizowane, opracowania pogładowe.
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Przyczyny dysfunkcji motorycznych w obrębie jamy ustnej.....	13
Tabela 2. Ocena nasilenia ślinotoku na podstawie klasyfikacji opracowanej przez Thomasa-Stollena i Greenberga.....	16
Tabela 3. Powikłania fizyczne i psychospołeczne ślinotoku.....	18
Tabela 4. Skala Nasilenia i Częstotliwości Ślinienia.....	22
Tabela 5. Zmodyfikowana skala oceny mTDS.....	22
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ślinotoku.....	27
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Sialanar®.....	34
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bromku glikopironium wydanych przez zagraniczne organizacje.....	40
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	48
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	51

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Obraz kliniczny ślinotoku	17
Rysunek 2. Skala Wpływu Ślinienia	21

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AWMF 2019	Steffen A., Jost W., Baumer T., i in. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. <i>Journal of Neural Transmission</i> 2019
Baxter 2015	Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, i in. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. <i>Psychol Med.</i> 2015;45(3):601–13.
CADTH 2020	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation 2020 (Final). GLYOPYRROLATE ORAL SOLUTION (CUVPOSA—Medexus Pharmaceuticals, Inc.) Indication: Chronic severe drooling, neurologic (pediatric).
ChPL Sialanar®	ChPL Sialanar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.12.2022 r.).
Dohar 2019	Dohar JE. Sialorrhoea & aspiration control - A minimally invasive strategy uncomplicated by anticholinergic drug tolerance or tachyphylaxis. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.</i> 2019; 116:97–101.
Eiland 2012	Eiland LS. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. <i>Clin Ther.</i> 2012;34(4):735–42.
EMA EPAR 2016	European Medicines Agency - A European public assessment report – Sialanar. 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 4.10.2022 r.)
Erasmus 2009	Erasmus CE, Van Hulst K, Rotteveel LJC, i in. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2009;51(6):454–9.
Erasmus 2012	Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, i in. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. <i>European Journal of Pediatrics.</i> 2012;171(3):409-414.
EUROCAT 2022	EUROCAT DATA. 2022. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en , (data dostępu: 5.10.2022 r.)
Fairhurst 2011	Fairhurst C., Cockerill H. Management of drooling in children. <i>Arch Dis Child Educ Pract Ed.</i> 2011;96(1):25–30.
James 2022	James E, Ellis C, Brassington R i in. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; John Wiley & Sons. 2022;(5): 1465-1858.
Kmieć 2007	Kmieć T. Encefalopatie postępujące wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie. Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza. <i>Opieka Paliatywna nad dziećmi.</i> 2007
Lakraj 2013	Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhoea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. <i>Toxins (Basel).</i> 2013;5(5):1010–31.
Latos-Bieleńska 2010	Latos-Bieleńska A., Materna-Kiryłuk A., Badura-Stronka M. i in. Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2005-2006 - dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. 2010. <i>Ósrodek Wydawnictw Naukowych</i> ; 15(43)
McGuire 2019	McGuire D, Tian L, Yeargin-Allsopp M. i in. Prevalence of cerebral palsy, intellectual disability, hearing loss, and blindness, National Health Interview Survey, 2009-2016. <i>Disability and Health Journal.</i> 2019;12.
Melo 2021	Melo B, Araújo R, Azevedo MJ, i in. Management of sialorrhoea in children. <i>Pediatric Oncall Journal.</i> 2021;18(3).
Mier 2000	Mier R. J., Bachrach S. J., Lakin R. C. i in., Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2000; 154(12):1214-1218
NFZ 2016	Kampania 17 milionów - bliżej pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym. 2016; https://www.nfz-lodz.pl/dlapacjentow/nfz-blizej-pacjenta/7366-kampania-17-milionow-blizej-pacjentow-z-mozgowym-porazeniem-dziecięcym , (data dostępu: 5.10.2022 r.)

NICE 2017	NICE, Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide, 2017. https://www.nice.org.uk/advice/es5/resources/severe-sialorrhoea-drooling-in-children-and-young-people-with-chronic-neurological-disorders-oral-glycopyrronium-bromide-pdf-32176358341 (data dostępu: 16.01.2023 r.)
NHS 2020	Drooling (Sialorrhoea) in Children and Young People with Chronic Neurological Disorders Clinical Guideline V1.0. National Health Service 2020
Parr 2012	Parr JR, Buswell CA, Banerjee K, i in. Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice. Child: Care, Health and Development. 2012;38(2):287–91.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
Rashnoo 2015	Rashnoo P., Daniel S. Drooling quantification: Correlation of different techniques. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1201–1205
Reid 2010	Reid S., Johnson H., Reddihough D. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. Developmental Medicine & Child Neurology 2010, 52: e23–e28
Reid 2012	Reid SM, Mccutcheon J, Reddihough DS, i in. Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study. Developmental Medicine & Child Neurology. 2012;54(11):1032–6.
Reid 2019	Reid S., Westbury C., Guzys A., Reddihough D. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Developmental Medicine & Child Neurology 2020, 62: 346–353
Riva 2020	Riva A, Federici C, Piccolo G, Amadori E, Verrotti A, Striano P. Exploring treatments for drooling in children with neurological disorders. Expert Review of Neurotherapeutics. 2021;21(2):179–87.
Rozporządzenie MZ 2021	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rybakowski 2014	Rybakowski F, Białek A, Chojnicka I, i in. Zaburzenia ze spektrum autyzmu - epidemiologia, objawy, współzachorowalność i rozpoznawanie. Psychiatria polska. 2014; 48:653–65.
Senner 2004	Senner JE, Logemann J, Zecker S, i in. Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2004;46(12):801–6.
Squires 2012	Squires N., Willsb A., Rowsonc J., The management of drooling in adults with neurological conditions, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 20:171–176
Srivanitchapoom 2014	Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. Parkinsonism & Related Disorders. 2014;20(11):1109–18.
Steffen 2019	Steffen A, Jost W, Bäumer T, i in. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. J Neural Transm. 2019;126(7):853–62.
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Tahmassebi 2003	Tahmassebi JF, Curzon MEJ. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. Dev Med Child Neurol. 2003;45(9):613–7.
Thomas-Stonell 1988	Thomas-Stonell N., Greenberg J., Three Treatment Approaches and Clinical Factors in the Reduction of Drooling, Dysphagia 1988; 3:73–78.
Ustawa 2011	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

Zanon 2021	Zanon D, Tumminelli C, Galimberti AMC, i in. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. Ital J Pediatr. 6 2021;47(1):222.
Zeller 2012a	Zeller R., Lee H., Cavanaugh P., Davidson J., Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012;8 15–23
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMF 2019	Steffen A., Jost W., Baumer T., i in. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. Journal of Neural Transmission 2019
CADTH 2020	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation 2020 (Final). GLYOPYRROLATE ORAL SOLUTION (CUVPOSA—Medexus Pharmaceuticals, Inc.) Indication: Chronic severe drooling, neurologic (pediatric).
Fairhurst 2011	Fairhurst C., Cockerill H. Management of drooling in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011;96(1):25–30
G-BA 2018	Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycopyrroniumbromid Vom 20. September 2018
HAS 2018	HAS Transparency Committee Opinion Summary Sialanar, 2018, Haute Autorite de Sante 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/sialanar_sadef_ct16916_en_val.pdf (data dostępu: 16.01.2023 r.)
Melo 2021	Melo B., Araujo R., Azavedo M., i in. Management of sialorrhoea in children. Pediatric Oncall Journal 2021; 18(3): 71-76
NHS 2020	Drooling (Sialorrhoea) in Children and Young People with Chronic Neurological Disorders Clinical Guideline V1.0. National Health Service 2020
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium (SMC). glycopyrronium 320 micrograms/mL (glycopyrronium bromide 400 micrograms/mL) oral solution (Sialanar®). 10 July 2017
ZIN 2019	Glycopyrronium bromide (Sialanar®) for the symptomatic treatment of severe sialorrhoea. Summary of recommendations by Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute, the Netherlands) dated 9 April 2019