



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 117/2023 z dnia 9 października 2023 roku  
w sprawie oceny leku Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu:  
leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego  
patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku  
od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium), 320 µg/ml, roztwór doustny, 250 ml, GTIN: 05060506950136, we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.*

**Uzasadnienie**

Problem zdrowotny

*Ślinotok (hipersalacja, ang. sialorrhoea) to nadmierny wyciek śliny z ust spowodowany zaburzeniami połykania śliny. Ma miejsce wskutek ponadprzeciętnego pobudzenia układu przywspółczulnego. U podstaw choroby mogą znajdować się niedostateczna kontrola mięśniowa czy zaburzenie sensomotorycznej kontroli procesu połykania. Ślinotok nie jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu jednak wiąże się z szeregiem problemów fizycznych, społecznych i psychologicznych. zarówno dla chorego jak i dla najbliższej rodziny. Choroba najczęściej występuje u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (MPD) - 10%-25% i innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego waha się 1,5–3 na 1000 żywo urodzonych dzieci i zależy od statusu ekonomicznego kraju. Współczynnik chorobowości ciężkiej postaci ślinotoku wśród dzieci z porażeniem mózgowym wynosi 33% (Ciężki ślinotok - DSFS 7-9; umiarkowany ślinotok - DSFS 4-6; łagodny ślinotok/brak ślinotoku - DSFS 2-3). Wg Konsultanta Krajowego ds. neurologii dziecięcej co roku rodzi się ok. 2/1000 dzieci, u których rozpoznaje się MPD. Populacja Polski w wieku 3-17 lat to 5,8 mln osób, stąd szacuje się, że MPD występuje u około 12 000 chorych. Patologiczny ślinotok występuje u ok. 1/3 chorych z MPD tj. ok. 2-4 tys.*

### Problem decyzyjny

Dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) - 320 µg/ml, roztwór doustny, butelka 250 ml - we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawania go za odpłatnością ryczałtową.

Glikopironium to lek przeciwmuskarynowy będący czwartorzędowym związkiem amoniowym, którego działanie obwodowe jest podobne do działania atropiny. Leki przeciwmuskarynowe są kompetycyjnymi inhibitorami działania acetylocholino w miejscach wiązania receptorów muskarynowych narządów efektorowych autonomicznego układu nerwowego unerwionych przez układ przywspółczulny (zazwojowe neurony cholinergiczne). Ponadto leki te hamują działanie acetylocholino w mięśniach gładkich bez unerwienia cholinergicznego.

### Dowody naukowe

Ze względu na brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Sialanar wnioskodawca w ramach AKL przedstawił badania, w których zastosowano produkt leczniczy Cuvposa (ta sama substancja czynna: GLI). Wyniki badania bezpośrednio przedstawiającego skuteczność i bezpieczeństwo dla produktu leczniczego Sialanar – badania SALIVA nie zostały jeszcze opublikowane.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 badanie porównujące GLI z HIO (hioscyna) oraz 2 badania porównujące GLI (bromek glikopironium) z PLC. Wyniki porównań przeprowadzonych w badaniach włączonych do analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności bromku glikopironium względem braku leczenia oraz względem początkowych wartości w badaniach jednoramiennych. Informacje zawarte w przeglądach systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy You 2012 oraz Sridharan 2018 świadczą o korzyści stosowania GLI u pacjentów ze ślinotokiem (we włączonych do przeglądu badaniach widoczna była redukcja ślinotoku po zastosowaniu GLI). Kluczowe badania w analizie cechują się krótkim okresem obserwacji. Jednak zgodnie z ChPL Sialanar bromek glikopironium zalecany jest do stosowania przez krótki okres czasu. W analizie przedstawiono również badania dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 24-tygodniowy okres obserwacji w badaniu Zeller 2012b i 14,3 miesięczny okres obserwacji w obserwacyjnym badaniu Zanon 2021.

Według ChPL Sialanar do bardzo często występujących działań niepożądanych występujących po leczeniu GLI należały: zaburzenia psychiczne: drażliwość; zaburzenia serca - zaczerwienienie skóry; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; niedrożność nosa, zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej, zaburzenia żołądka i jelit: suchość błony śluzowej jamy ustnej,

zaparcia, biegunka, wymioty oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu.

Wg EMA EPAR 2016 produkt leczniczy Sialanar umożliwia dużo dokładniejsze dostosowanie dawki, co ma kluczowe znaczenie w minimalizowaniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami leku.

Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów stosujących GLI raportowano u 63,2% w badaniu Parr 2017, 100% w badaniu Zeller 2012a, 69,4% w badaniu Mier 2000 oraz u 89,1% w badaniu Zeller 2012b. W żadnym z przedstawionych badań nie odnotowano zgonów.

### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania GLI vs PLC wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się tuż poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, tj. dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLI we wnioskowanej populacji. W ChPL Sialanar podano, że bezpieczeństwo stosowania bromku glikopironium zostało uwzględnione jedynie w badaniach o okresie leczenia nie dłuższym niż 24-tygodniowy. Do przerwania leczenia dochodzi w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub po 24. tygodniu leczenia u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie (od początku leczenia przebywają w stanie ciężkiego ślinotoku). Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania oraz niejasności związane z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości, całkowity czas leczenia powinien być jak najkrótszy. W analizie ekonomicznej założono, że chory przestaje stosować bromek glikopironium po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania, jeśli uzyskał poprawę w stopniu ciężkości ślinotoku (z wyniku 7-9 do wyniku poniżej 7 w skali DSFS), a więc gdy stan ślinotoku przestał być ciężki.

### Główne argumenty decyzji

- istnienie dużej, niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej,
- zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie nie ma finansowanych leków ze środków publicznych w leczeniu ślinotoku u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym,

Uwaga Rady

*Z uwagi na znaczny wpływ na budżet płatnika, Rada rekomenduje obniżenie ceny produktu.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.17.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Sialanar (bromek glikopironium) we wskazaniu: leczenie objawowe ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym”; data ukończenia opracowania 28.09.2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Proveca Pharma Ltd).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Proveca Pharma Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Proveca Pharma Ltd