

# Liečivo glykopyrónium (Sialanar) na liečbu detských pacientov od 3 rokov so závažnou sialoreou a chronickými neurologickými poruchami

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

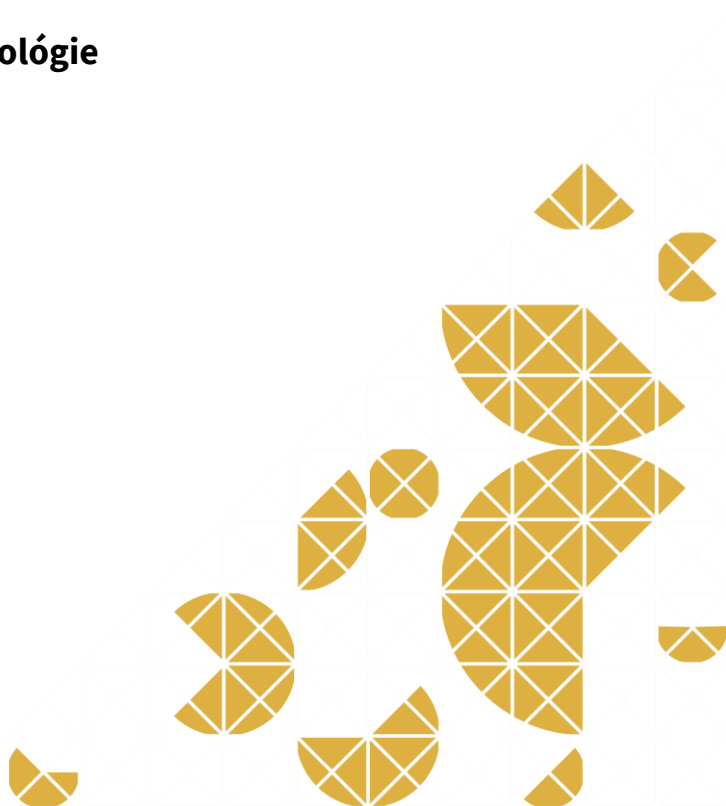
**Číslo žiadosti:**  
29643

**ATC skupina:**  
A03AB02

**ŠÚKL kód:**  
1382C

**Publikované dňa:**  
20.12.2024

**Link:**  
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL95

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky .....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	17
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	17
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	19
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	19
4.2. Výsledky účinnosti .....	21
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	23
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	23
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	28
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	31
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR .....	31
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	34
7.1. Etická analýza .....	34
7.2. Organizačné aspekty .....	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	35
7.4. Právne aspekty .....	35
8. Zdroje .....	37
9. Apendix .....	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	39

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	20
Tabuľka 3: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 1 .....	29
Tabuľka 4: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	29
Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	30
Tabuľka 6: Odvodenie cieľovej populácie PSVL podľa NIHO .....	32
Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky .....	33

## Obrázky

Obrázok 1: Hodnotenie sialorey na škále mTDS.....	16
Obrázok 2: Hodnotenie sialorey na škále DSFS, bodovanie .....	16
Obrázok 3: Otázky v dotazníku DIS .....	16
Obrázok 4: Výsledky štúdie SALIVA počas dvojito-zaslepanej fázy .....	21
Obrázok 5: Výsledky zo štúdie Zeller. A: percento respondérov, B: priemerné mTDS skóre .....	22
Obrázok 6: Kvalita života podľa dotazníka DISABKIDS a dvoch domén dotazníka DIS zo štúdie SALIVA.....	23
Obrázok 7: Nežiaduce udalosti zistené v štúdiu SALIVA počas dvojito-zaslepanej fázy.....	24
Obrázok 8: Odhadovaná proporcia pacientov s vybranými neurologickými poruchami a zároveň závažnou sialoreou .....	31

## Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced therapy medicinal product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CDA	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. Canada's Drug Agency)
CI	Konfidenčný interval (z angl. confidence interval)
CNS	Centrálny nervový systém
DIS	Stupnica hodnotenia závažnosti slinenia a vplyvu na život pacienta a opatrovateľa (z angl. Drooling Impact Scale)
DMO	Detské mozgové ochrnutie
DR	Držiteľ registrácie
DSFS	Stupnica hodnotenia závažnosti slinenia (z angl. Drooling Severity and Frequency Scale)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
EQ-5D-3L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 3 úrovne odpovede (z angl. The EuroQoL five-dimensions 3-level)
GP	Glykopyrónium
FEM	Farmako-ekonomický model
HAS	Vysoký úrad pre zdravie; francúzska HTA agentúra (fran. La Haute Autorité de santé)
HRQoL	Kvalita života v súvislosti so zdravím (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IQR	Medzikvartilové rozpätie (z angl. interquartile range)
MCID	Minimálna klinicky významná zmena (z angl. minimal clinically important difference)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mTDS	Stupnica hodnotenia závažnosti slinenia (z angl. Modified Teacher's Drooling Scale)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NF	Nefarmakologická liečba
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OLSE	Jednoramenné otvorené predĺženie štúdie (z angl. Open-Label Study Extension)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)

PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PICO	
PLA	Placebo
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomised controlled trial)
SD	Štandardná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv, z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TOT	Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment)
TRAE	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Sialanar v indikácii symptomatickej liečby závažnej sialorey u detí a dospelých vo veku 3 roky a starších s chronickými neurologickými poruchami, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie**, čo zodpovedá ■■■ % zľavy voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne (ÚZP) vo výške 405 €, ktorú požaduje DR. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu v súlade s maximálnou ÚZP bez dodatočnej zľavy. Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 432,93 €, z toho navrhovaná maximálna ÚZP 405,00 € a navrhovaný doplatok pacienta 27,93 €.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Sialorea (nadmerné slinenie) je stav, pri ktorom dochádza k nadmernému vylučovaniu slín v dôsledku neschopnosti kontrolovať a prehĺtať sekréty ústnej dutiny. Pôsobením slín dochádza k poškodeniu kože, sekundárnej infekcii, môže byť prítomný zápach, dehydratácia, porucha reči, zvýšené riziko aspirácie slín. Medzi príčiny sialorey patria poruchy centrálného nervového systému a nervosvalového systému. Ako závažné slinenie je často klasifikované také slinenie, pri ktorom je vlhké oblečenie. Sialorea je pre pacientov nepríjemná, vedie k somatickým a psychosociálnym komplikáciám, negatívne ovplyvňuje kvalitu života, predstavuje prekážky vo vzdelávaní a vedie k sociálnej izolácii. Stav spôsobuje zvýšenú závislosť na opatrovateľoch. Hodnotená intervencia sa zameriava na symptomatickú liečbu sialorey.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **GP** = glykopyrónium
- Komparátorom je:
  - Prístup bez aktívnej liečby, v klinických štúdiách **PLA** = placebo

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **GP preukázal klinický prínos v liečbe pediatrických pacientov s ťažkou sialoreou a neurologickými ochoreniami v porovnaní s PLA.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie SALIVA v ktorej bola hodnotená sialorea pomocou stupnice DIS (z angl. Drooling Impact Scale) a klinickej štúdie Zeller a stupnice mTDS (z angl. Modified Teacher's Drooling Scale). Štúdia SALIVA pokračovala podávaním GP v otvorenom jednoramennom dizajne OLSE (z angl. Open-Label Study Extension).
- Medián zmeny skóre DIS v 84. dni predstavoval v ramene GP -29,5 (95 % CI -37 až -8) a v ramene PLA -1 (95 % CI -13 až 0), rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ). V ramene GP bolo v 84. dni 63,6 % respondérov (pokles DIS o 13 až 28 bodov) a 52,3 % dobrých respondérov (pokles DIS o  $\geq 28$  bodov); v ramene PLA 34,9 % a 16,3 % v uvedenom poradí.
- Priemerné zlepšenie mTDS skóre v 8. týždni predstavovalo v ramene GP 3,94 bodu (95 % CI 2,94 až 4,91) a v ramene PLA 0,25 bodu (95 % CI -0,43 až 1,84), rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ). V ramene GP bolo v 8. týždni 73,7 % respondérov (zlepšenie mTDS  $\geq 3$  body) a v ramene PLA 17,6 %.
- **Výsledky považujeme za klinicky relevantné na základe validovaných a predpokladaných hodnôt minimálnej klinicky významnej zmeny. Preukázaný bol len krátkodobý prínos do 8. resp. 12. týždňa počas podávania GP.** Výsledky OLSE naznačujú udržanie dosiahnutého zlepšenia skóre DIS v ramene GP až do 252. dňa počas podávania GP.

- **Prínos v kvalite života nebol preukázaný.** Z predložených dôkazov nebolo možné vyvodit' záver pre nedostatok spoľahlivých výsledkov.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba GP spojená s očakávanými anticholínergickými účinkami. V štúdiách bola liečba GP spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí (AE z angl. Adverse Events) oproti PLA (v štúdiu SALIVA 77 % vs. 70 %; v štúdiu Zeller 100 % vs. 83 %) aj vyšším výskytom závažných AE (v štúdiu SALIVA 13,6 % vs. 2,3 %; v štúdiu Zeller 5 % vs. 0 %). Nebolo zaznamenané žiadne úmrtie. V OLSE nebolo pozorované zhoršenie v bezpečnosti medzi 84. a 252. dňom v ramene GP oproti predchádzajúcemu obdobiu.
- **Limitáciami štúdií** sú výsledky založené len na subjektívnom hodnotení ošetrovateľmi, možné porušenie zaslepeného dizajnu a tým aj nadhodnotenie prínosu GP, krátke sledovanie pacientov vzhľadom na chronický priebeh ochorenia, nezohľadnenie prerušovaného a opakovaného podávania GP v dizajne štúdií. Štúdia Zeller obsahovala inú formuláciu GP, EMA (z angl. European Medicines Agency) však konštatovala, že výsledky môžu byť aplikované aj na liek Sialanar.
- **Existuje nesúlad medzi odporúčaným režimom podávania podľa schválenej terapeutickkej indikácie a preukázaným prínosom.** Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) odporúča vzhľadom na neprítomnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti používať Sialanar krátkodobo a prerušovane, celkové trvanie liečby má byť čo najkratšie. V prípade chronického ochorenia je možné opakované prerušované podávanie pri zvážení prínosov a rizík. V štúdiách bol GP podávaný neprerušene 8 týždňov (Zeller), 12 týždňov (SALIVA), resp. do 36 týždňov (OLSE).
  - **Prínos pri opätovnom podávaní je spojený s neistotou** vzhľadom na nedostatočné údaje. Len malá časť pacientov v akceptovaných klinických štúdiách mala predchádzajúcu skúsenosť s liečbou GP; prínos u pacientov predliečených GP nebol v štúdiách sledovaný.
  - **Zachovaný prínos GP po prerušení liečby nebol preukázaný.** Vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti GP **nepredpokladáme pretrvávajúci prínos GP po prerušení podávania.**

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **Sialanar pri požadovanej výške úhrady 405 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol GP voči PLA ICUR vo výške 39,2-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 45,3-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje GP ICUR voči PLA vo výške 965,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. GP dosahuje klinický prínos voči PLA ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

**Aby liek Sialanar bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■€, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne a zároveň aj voči navrhovanej úhrade vo výške 405,00 €.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nadhodnotenie prínosu GP kvôli povahe klinických dôkazov a použitým zdravotným stavom na základe škály DSFS (z angl. Drooling Severity and Frequency Scale). Model nezohľadnil všetky vstupy zo štúdie SALIVA a náklady na odpad. Samotný model neodráža dobre chronickú povahu sialorey v dôsledku krátkeho časového horizontu a NIHO scenár nezahŕňa možnosť opakovaného podania GP. Hodnoty utilít preferované NIHO predstavujú konzervatívnejší prístup ako v základnom scenári a nezohľadňujú prínos pre opatrovateľov.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Dĺžka liečby nastavená na 12 týždňov podľa štúdie SALIVA. Po 12. týždni je prínos v ramene GP zhodný s prínosom v ramene PLA.
- Hodnoty utilít zmenené na hodnoty akceptované anglickou HTA agentúrou NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence) v konaní TA605.
- Po 12. týždni neboli započítané žiadne náklady.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Sialanar pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ mil. €. Sumárna úhrada je hrubým a zároveň aj čistým dopadom lieku Sialanar, keďže nenahrádza inú liečbu.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vsúčasnosti vhodných na liečbu a nezahrnutia pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu, skutočný dopad môže byť vyšší.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	26.09.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	27.09.2023
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	26.09.2024 – 24.10.2024 (25.09.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 24.10.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	20.12.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	113 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	295 dní

<sup>1</sup> Zákonomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva glykopyrónium v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so závažným slinením a neurologickými poruchami v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa glykopyrónium zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva glykopyrónium?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sialorea (nadmerné slinenie) pri chronických neurologických poruchách <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Detské mozgové ochrnutie, MKCH-10<sup>2</sup>: G80</li> <li>○ Duševná zaostalosť, MKCH-10: F70 – F79</li> <li>○ Choroba slinných žliaz, MKCH-10: K11</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatická liečba závažnej sialorey (chronického patologického slinenia) u detí a dospelých vo veku 3 roky a starších s chronickými neurologickými poruchami.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glykopyróniumbromid je hrazený na symptomatickú liečbu závažnej sialorey (chronického patologického slinenia) u detí a dospelých vo veku 3 roky a starších s chronickými neurologickými poruchami.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<b>Glykopyrónium</b>
Komparátor (z angl. Control)	<b>Prístup bez aktívnej liečby</b>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Klinicky významná zmena v zlepšení závažnosti a/alebo frekvencie slinenia</b></li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</p>

<sup>2</sup> MKCH-10 je Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia

<sup>3</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

<sup>4</sup> EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebaistoť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy a odporúčania UpToDate.
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, SÚKL<sup>6</sup>, CAD<sup>7</sup>, HAS<sup>8</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 06.09.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 20.09.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

*Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?*

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

<sup>5</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>6</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> CAD z angl. Canada's Agency for Drugs.

<sup>8</sup> HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### **Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO**

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku

vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných verejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1]

Sialorea je stav, pri ktorom dochádza k nadmernému vylučovaniu slín v dôsledku neschopnosti kontrolovať a prehĺtať sekréty ústnej dutiny. Rozlišuje sa posteriórna (zatekanie slín z jazyka do hltana) a anteriórna sialorea (únik slín alebo nechcené pretekánie slín cez dolnú peru známe ako slinenie), môžu byť prítomné oboje. Etiológia sialorey spočíva v zníženej neuromuskulárnej kontrole jazyka, ústnych tkanív a poruche prehltacieho mechanizmu. Existuje viacero príčin sialorey ako poruchy centrálného nervového systému (CNS) a nervovosvalového systému akými sú detské mozgové ochrnutie (DMO), obrna tvárového nervu alebo myasténia gravis.

Ako závažné slinenie je často klasifikované také slinenie, pri ktorom je vlhké oblečenie (pozri Obrázok 1).

##### Závažnosť a symptómy [1]

V dôsledku pôsobenia slín na koži dochádza k iritácii, macerácii, sekundárnej infekcii, môže byť prítomný zápach, dehydratácia, porucha reči, zvýšené riziko aspirácie slín. Sialorea je pre pacientov nepríjemná, vedie k somatickým a psychosociálnym komplikáciám, negatívne ovplyvňuje kvalitu života, predstavuje prekážky vo vzdelávaní a vedie k sociálnej izolácii. Stav spôsobuje zvýšenú závislosť na opatrovateľoch.

#### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Medzi objektívne nástroje merania závažnosti slinenia patrí rádioizotopové skenovanie, zberné nádoby pripevnené k brade pacienta na meranie prietoku slín a priame pozorovania pretekania slín ako napríklad počítanie obrúskov na utieranie brady použitých denne alebo meranie počtu či hmotnosti podbradníkov [1].

Subjektívne hodnotenie závažnosti môže byť vo forme skóre, napríklad na stupnici mTDS (z angl. Modified Teacher's Drooling Scale), (Obrázok 1), stupnici DSFS (z angl. Drooling Severity and Frequency Scale), vyššie skóre na škále 2 – 9 označuje závažnejší stav sialorey (Obrázok 2) [1]. Stupnica DIS (z angl. Drooling Impact Scale) pozostáva z 10 otázok v rôznych doménach hodnotených na škále 1 – 10 bodov (Obrázok 3), vyššie celkové skóre znamená závažnejšiu sialoreu a jej väčší vplyv na život pacienta a opatrovateľa [2]. Dotazníky pre subjektívne hodnotenie vyplňajú väčšinou opatrovatelia.

Obrázok 1: Hodnotenie sialorey na škále mTDS

Stupeň	Interpretácia
1	Suché: nikdy nesliní
2	Mierne: vlhké sú iba pery; príležitostne
3	Mierne: vlhké sú iba pery; často
4	Stredne závažné: vlhké sú iba pery a brada; príležitostne
5	Stredne závažné: vlhké sú iba pery a brada; často
6	Závažné: sliní do takej miery, že oblečenie je vlhké; príležitostne
7	Závažné: sliní do takej miery, že oblečenie je vlhké; často
8	Profúzne: oblečenie, ruky, podnos, okolité objekty sú zmáčané; príležitostne
9	Profúzne: oblečenie, ruky, podnos, okolité objekty sú zmáčané; často

Zdroj: [1, 10]

Obrázok 2: Hodnotenie sialorey na škále DSFS, bodovanie

Body	Interpretácia
<b>Závažnosť slinenia</b>	
1	Suché (nikdy nesliní)
2	Mierne (iba pery sú vlhké)
3	Stredne závažné (vlhké sú pery a brada)
4	Závažné (oblečenie je vlhké)
5	Profúzne (oblečenie, ruky, podnos, okolité objekty sú vlhké)
<b>Frekvencia slinenia</b>	
1	Nikdy nesliní
2	Príležitostne sliní
3	Často sliní
4	Konštantne sliní

Zdroj: [1]

Obrázok 3: Otázky v dotazníku DIS

- OVER THE PAST WEEK
- How frequently did your child dribble?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Constantly
  - How severe was the drooling?  
Remained dry | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Profuse
  - How many times a day did you have to change bibs or clothing due to drooling?  
Once or not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 10 or more
  - How offensive was the smell of the saliva on your child?  
Not offensive | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Very offensive
  - How much skin irritation has your child had due to drooling?  
None | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Severe rash
  - How frequently did your child's mouth need wiping?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | All the time
  - How embarrassed did your child seem to be about his/her dribbling?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Very embarrassed
  - How much do you have to wipe or clean saliva from household items, e.g. toys, furniture, computers?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | All the time
  - To what extent did your child's drooling affect his or her life?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Greatly
  - To what extent did your child's dribbling affect you and your family's life?  
Not at all | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Greatly

[2]



### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa odporúčaní UpToDate z roku 2024 [3] v manažmente sialorey u pacientov s DMO je odporúčané:

- **Behaviorálna terapia** – pre pacientov, ktorí rozumejú pokynom a dokážu spolupracovať. Ide o **nácvik orálnej motoriky**, teda pohybov jazyka, pier, sánky, aby dochádzalo k správne prehĺtaniu slín. Tréning vykonáva špecialista (napr. logopéd).
- **Farmakologická liečba** – používa sa, pokiaľ je behaviorálna terapia neúčinná alebo nedostatočná. Ide o symptomatickú úľavu pomocou liečiv s anticholínergickým účinkom (**glykopyrónium, skopolamín, benzatropín, trihexyfenidyl**), ktoré znižujú produkciu slín. **Atropín** podávaný pod jazyk sa môže použiť ako prvá voľba alebo aj spolu s anticholínergikami. Pri neodpovedaní na liečbu je možnosťou **botulotoxín** injekčne aplikovaný do slinných žliaz.
- **Chirurgická liečba** – pre pacientov refraktérnych na behaviorálnu a farmakologickú liečbu.

Používanie všetkých troch typov liečby bolo potvrdené aj v prieskume dodanom DR o manažmente sialorey u pacientov s neurologickými poruchami na Slovensku z roku 2023, navyše sa uvádza, že u väčšiny pacientov sa nevyužíva žiadna špecifická liečba [1].

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Glykopyrónium alebo glykopyrolát (GP) patrí medzi anticholínergiká. Sialanar 250 ml je perorálny roztok, každý ml obsahuje 400 mikrogramov glykopyróniumbromidu, čo zodpovedá 320 mikrogramom GP (v 250 ml roztoku zodpovedá 80 mg GP). Odporúča sa používať krátkodobo a prerušovane, celkové trvanie liečby má byť čo najkratšie. Dávkovací režim je založený na hmotnosti dieťaťa a začína dávkovaním 12,8 mikrogramov GP/kg hmotnosti na dávku trikrát denne. Dávka sa zvyšuje každých 7 dní a titrácia dávky pokračuje, až akým účinnosť nie je v rovnováhe s nežiaducimi účinkami. Maximálna individuálna dávka je 64 mikrogramov/kg trikrát denne (max. 1,9 mg GP denne) [4].

DR predpokladá dávkovanie v súlade s SPC [1].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Sialanar má platnú registráciu na európskej úrovni, nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced therapy medicinal product) [5].

#### Aktuálna terapeutická indikácia pre liek Sialanar v SPC [4]:

Symptomatická liečba závažnej sialorey (chronického patologického slinenia) u detí a dospelých vo veku 3 roky a starších s chronickými neurologickými poruchami.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Sialanar nie je v súčasnosti kategorizovaný, DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. Nemáme informácie, podľa ktorých by bol liek Sialanar hradený nad rámec kategorizácie.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 432,93 €, z toho maximálna úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) 405,00 € a doplatok pacienta 27,93 €. Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje za liek Sialanar úhradu vo výške 405,00 € (1,620 €/ml) v súlade s maximálnou ÚZP bez dodatočnej zľavy [1].

#### Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia [1]:

Glykopyróniumbromid je hradený na symptomatickú liečbu závažnej sialorey (chronického patologického slinenia) u detí a dospelých vo veku 3 roky a starších s chronickými neurologickými poruchami.

Navrhované preskripčné obmedzenie: NEU (neuroológ).

Navrhované znenie IO je v súlade s SPC.

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**NIHO za relevantný komparátor považuje prístup bez aktívnej liečby (v klinických štúdiách placebo), čo je v súlade s názorom DR.**

Diskusia k výberu komparátorov:

- Podľa prieskumu, ktorý dodal DR, je v slovenskej praxi ■■■ % pacientov bez aktívnej liečby, ■■■ % pacientov využíva nefarmakologické a nechirurgické postupy a ■■■ % pacientov farmakologické a chirurgické postupy.
- Nefarmakologické prístupy ako behaviorálna terapia a pod. nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko má iné postavenie v liečbe sialorey. V manažmente sialorey sa najprv pristupuje k neinvazívnym postupom a až po ich zlyhaní má nasledovať farmakologická a až následne chirurgická liečba. Nefarmakologické postupy je možné využiť aj spolu s farmakologickou liečbou.
- Iná farmakologická liečba nemá na základe prieskumu dodaného DR dostatočne vysoké zastúpenie v slovenskej klinickej praxi. V dátach NCZI o spotrebe liekov za rok 2023 [6] v diagnózach G80, F70 – G79 a K11 (pozri Tabuľka 1) sme neidentifikovali spotrebu liečiv uvedených ako odporúčaných podľa UpToDate pre farmakologickú liečbu sialorey.
- Botulotoxín a chirurgická liečba môžu byť uvažované v následnej liečbe po zlyhaní iných alternatív. Vzhľadom na postavenie v liečbe a nízke zastúpenie v klinickej praxi ich nepovažujeme za relevantné komparátory.

### 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Kategorizovaný liek s obsahom glykopyrónium bromidu Seebri Breezhaler 44 mikrogramov inhalačný prášok je určený dospelým pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc [7]. Nepredpokladáme jeho používanie off-label na liečbu pediatrickej populácie v indikácii sialorey.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pediatrických pacientov so sialoreou a neurologickými poruchami.

DR pôvodne predložil nasledujúce dôkazy:

- **Klinická štúdia Zeller et al., 2012a (ďalej Zeller).** Je to randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala klinickú účinnosť a bezpečnosť GP voči placebo (PLA) u detských pacientov s ťažkou sialoreou a DMO a inými neurologickými ochoreniami [8].
- **Klinická štúdia Zeller et al., 2012b.** Je to jednoramenná štúdia zameraná na účinnosť a bezpečnosť GP u detských pacientov s chronickou stredne ťažkou až ťažkou sialoreou a DMO alebo inými neurologickými ochoreniami [9].
- **Klinická štúdia Mier et al., 2000 (ďalej Mier).** Je to randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s cross-over dizajnom, ktorá porovnávala klinickú účinnosť a bezpečnosť GP voči PLA u detských pacientov s ťažkou sialoreou a DMO a inými neurologickými ochoreniami [10].
- **Klinická štúdia Parr et al., 2018.** Je to multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená, kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť GP voči hyoscínu (skopolamínu) u detských pacientov so sialoreou a neurologickými ochoreniami [11].
- **Klinická štúdia Zanon, 2011 (ďalej Zanon).** Je to retrospektívna observačná štúdia so skupinou pediatrických pacientov so sialoreou užívajúcich GP s priemernou dĺžkou liečby 14,3 mesiaca, ktorá mala sledovať účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života pacientov s GP [12].

Po výzve na opravu č. 1 bola predložená **klinická štúdia SALIVA (Fayoux et al., 2023)** [13]. SALIVA je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 4 u detí s neurologickými ochoreniami a závažnou sialoreou. Štúdia bola vykonaná v 13 francúzskych centrách. Štúdia porovnávala účinnosť, kvalitu života a bezpečnosť GP voči PLA. Štúdia pokračovala podávaním GP v otvorenom jednoramennom dizajne (OLSE z angl. open-label study extension) so zúčastnením 74 pacientov (37 pacientov pôvodne užívajúcich GP a 37 pacientov pôvodne z ramena PLA).

Klinické štúdie Parr et al., 2018; Zeller et al., 2012b a Zanon, 2011 nepovažujeme za relevantné pre hodnotenie účinnosti a bezpečnosti vzhľadom na kritériá definované v PICO, výsledky nereportujeme. Štúdia Parr et al., 2018 neobsahuje relevantný komparátor a štúdie Zeller et al., 2012b a Zanon, 2011 sú jednoramenné štúdie bez kontrolného ramena. Tabuľka 2 zahŕňa relevantné štúdie.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

Identifikátor	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
EudraCT 2020-005534-15	SALIVA	GP + NF	PLA + NF	mITT 87 (44 : 43)*	ukončená
-	Zeller	GP	PLA	38 (20 : 18) mITT 36 (19 : 17)**	ukončená
-	Mier	GP/PLA	PLA/GP	39, analyzovaných 27	ukončená

GP – glykopyrónium; PLA – placebo; NF – nefarmakologická liečba pozostávajúca z oro-motorických rehabilitácií; \*do štúdie zaradených 88 pacientov, randomizovaných 8; \*\*modifikovaná populácia, ktorú bol úmysel liečiť vo veku 3 – 16 rokov

Zdroj: [8, 14]

### Čas analýzy dát [8, 10, 14]

Štúdia SALIVA trvala v zaslepenom dizajne 3 mesiace, výsledky boli zaznamenané v dňoch 28 a 84. Štúdiu dokončilo 78 pacientov. Fáza OLSE s podávaním GP trvala ďalších 168 dní (~ 6 mesiacov), dokončilo ju 65 pacientov (■ z pôvodného ramena GP a ■ z ramena PLA), výsledky boli zaznamenané v 252. dni.

Štúdia Zeller trvala 8 týždňov, priemerný čas na liečbe bol 55,4 dňa. Štúdiu v populácii mITT dokončilo 17 z 19 pacientov v ramene GP a 15 zo 17 pacientov v ramene PLA.

Štúdia Mier s crossover dizajnom prebiehala spolu 18 týždňov: 1 týždeň s pozorovaním bez liečby; 8 týždňov pacienti náhodne pridelení na PLA alebo GP, 1 týždeň bez liečby, 8 týždňov GP alebo PLA (cross-over). Štúdiu dokončilo 27 pacientov.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola v štúdiách sledovaná ako ukazovateľ účinnosti ani bezpečnosti. Počas trvania štúdií žiadny pacient nezomrel.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Obrázok 4: Výsledky štúdie SALIVA počas dvojito-zaslepanej fázy

DIS score <sup>a</sup>		320 µg/mL glycopyrronium n = 44	Placebo n = 43	p <sup>b</sup>
<b>Total DIS score</b>				
Baseline	Median (Q1, Q3)	66.5 (60, 79)	70 (63, 82)	—
Day 28	Median (Q1, Q3)	43 (22.5, 65.5)	65 (48, 79)	—
	Median change from baseline (Q1, Q3)	-25 (-43, -0.5)	-2 (-21, 1)	<0.01
	95% CI	-37 to -6	-9 to 0	
	p <sup>c</sup>	<0.001	<0.01	
	Responders <sup>d</sup> , n (%)	27 (61.4)	12 (27.9)	<0.01
	95% CI	43-79.8	2.5-53.3	
	Good responders <sup>e</sup> , n (%)	20 (45.5)	8 (18.6)	<0.01
	95% CI	23.7-67.3	0-45.6	
Day 84	Median (Q1, Q3)	40 (22, 62.5)	66 (51, 85)	—
	Primary efficacy endpoint:			
	Median change from baseline (Q1, Q3)	-29.5 (-44.5, 0)	-1 (-16, 5)	<0.001
	95% CI	-37 to -8	-13 to 0	
	p <sup>c</sup>	<0.001	0.01	
	Responders <sup>d</sup> , n (%)	28 (63.6)	15 (34.9)	<0.01
	95% CI	46-81.6	10.8-59	
	Good responders <sup>e</sup> , n (%)	23 (52.3)	7 (16.3)	<0.001
	95% CI	31.9-72.7	0-43.7	
<b>DIS item 3 score: number of used bibs/clothes per day</b>				
Baseline	Median (Q1, Q3)	6 (4, 7.5)	5 (4, 8)	—
Day 28	Median (Q1, Q3)	3 (1, 4.5)	4 (3, 6)	—
	Median change from baseline (Q1, Q3)	-1.5 (-4, 0)	0 (-2, 0)	0.02
	95% CI	-3 to 0	-1 to 0	
	p <sup>c</sup>	<0.001	0.032	
Day 84	Median (Q1, Q3)	3 (1, 5)	5 (3, 9)	—
	Median change from baseline (Q1, Q3)	-2 (-4, 0)	0 (-1, 0)	<0.01
	95% CI	-3 to 0	-1 to 0	
	p <sup>c</sup>	<0.001	0.34	

<sup>a</sup>Higher scores indicate greater severity and impact.

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test (score change) or X<sup>2</sup> test (responder analysis).

<sup>c</sup>Wilcoxon signed-rank test (paired comparison).

<sup>d</sup>DIS improvement ≥ 13.6 points.

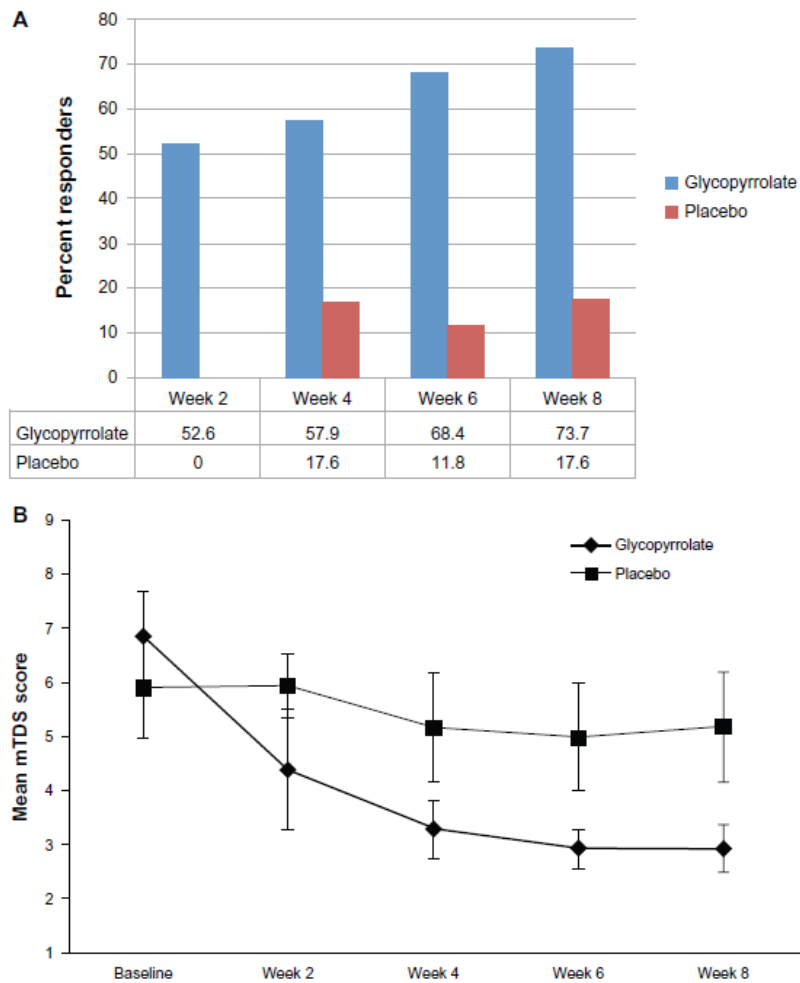
<sup>e</sup>DIS improvement ≥ 28 points.

Abbreviations: CI, confidence interval; DIS, Drooling Impact Scale; Q1, Q3, quartile 1, quartile 3.

[13]

Počas fázy OLSE štúdie SALIVA v skupine pacientov z pôvodného ramena GP medzi dňom 84 a dňom 252 bol medián zmeny skóre DIS [redacted], medzi dňom 0 a 252 bol -37,2 (SD 22,6), proporcia respondérov v deň 252 predstavovala 81 % (30/37) a dobrých respondérov 70,3 % (26/37) [16].

Obrázok 5: Výsledky zo štúdie Zeller. A: percento respondérov, B: priemerné mTDS skóre



Respondéri boli definovaní ako pacienti so zlepšením mTDS skóre o aspoň 3 body.

[8]

V štúdií Mier sa zaznamenalo zlepšenie skóre mTDS v ramene GP z 7,52 na maximum 1,85 a v ramene PLA z 7,44 na 6,33. Priemerné skóre mTDS sa znižovalo lineárne so zvyšujúcou sa dávkou GP.

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života sa v štúdiách Zeller a Mier nehodnotila. V štúdiu SALIVA bola kvalita života sledovaná v dotazníku pre deti s chronickými ochoreniami DISABKIDS a v dvoch doménach dotazníka DIS, výsledky uvádza Obrázok 6.

Obrázok 6: Kvalita života podľa dotazníka DISABKIDS a dvoch domén dotazníka DIS zo štúdie SALIVA

	320 µg/mL glycopyrronium	Placebo	<i>p</i> <sup>c</sup>
<b>DIS item 9 score: to what extent did your child's drooling affect his or her life?<sup>a</sup></b>			
	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 43	
Median (Q1, Q3) score at baseline	8 (5, 10)	8 (5, 10)	—
Change from baseline to day 28	-3 (-5, 0)	0 (-2, 0)	<0.01
Change from baseline to day 84	-3 (-5, 0)	0 (-3, 0)	0.01
<b>DIS item 10 score: To what extent did your child's dribbling affect you and your family's life?<sup>a</sup></b>			
	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 43	
Median (Q1, Q3) score at baseline	9 (7.5, 10)	9 (7, 10)	—
Change from baseline to day 28	-2 (-6.5, 0)	-1 (-3, 0)	0.03
Change from baseline to day 84	-2.5 (-7, 0)	0 (-2, 0)	<0.01
<b>DISABKIDS-37 long form (by parents/caregivers)<sup>b</sup></b>			
	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 21	
Median (Q1, Q3) total score at baseline	60.8 (52.4, 71.3)	56.6 (49.9, 62.6)	—
Change from baseline to day 84	2.1 (-10.1, 7.6)	-0.1 (-4.2, 8.5)	0.87
<b>DISABKIDS-12 short form (by child)<sup>b</sup></b>			
	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 3	
Median (Q1, Q3) total score at baseline	78.1 (69.8, 87.5)	68.8 (54.2, 87.5)	—
Change from baseline to day 84	-6.3 (-14.6, 2.1)	-16.7 (-25.0, -2.1)	—

<sup>a</sup>Higher scores indicate greater severity and impact.

<sup>b</sup>Higher scores indicate better quality of life. Data analyzed for patients with scores at both inclusion and day 84.

<sup>c</sup>Mann-Whitney *U* test.

Abbreviations: DIS, Drooling Impact Scale; Q1, Q3, quartile 1, quartile 3.

[13]

### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť GP v porovnaní s PLA bola hodnotená na základe klinických štúdií SALIVA, Zeller a Mier popísaných v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby, v štúdiu SALIVA 44 pacientov v ramene GP a 43 pacientov v ramene PLA; v štúdiu Zeller 20 pacientov v ramene GP a 18 pacientov v ramene PLA; v štúdiu Mier 36 pacientov na GP a 30 pacientov na PLA.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE, z angl. treatment-related adverse events).

### 4.4. Výsledky bezpečnosti

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1, 8, 10, 13, 16]

Akceptujeme výsledky bezpečnosti predložené DR. Vzhľadom na účinnú látku patriacu pod anticholinergiká boli nežiaduce udalosti (AEs, z angl. adverse events) zistené v štúdiách SALIVA, Zeller a Mier najčastejšie suchosť v ústach, vracanie, zápcha, nazálna kongescia, retencia moču, sčervenanie tváre, zmeny v správaní sa a to častejšie v ramene s GP a častejšie s vyššími dávkami GP. Frekvenciu výskytu zo štúdie SALIVA uvádza Obrázok 7.

Vo fáze OLSE štúdie SALIVA v skupine pacientov z pôvodného ramena GP malo 19 pacientov (51,4 %) aspoň jednu AE, 2 pacienti (5,4 %) závažné AE, ■ (■ %) AE súvisiace s liečbou a 2 pacienti (5,4 %) AE, ktoré viedli k ukončeniu liečby. V skupine z pôvodného ramena PLA malo 32 pacientov (86,5 %) aspoň jednu AE, 3 pacienti (8,1 %) závažné AE, ■ (■ %) AE súvisiace s liečbou a 4 pacienti (10,8 %) AE, ktoré viedli k ukončeniu liečby. Nezaznamenalo sa žiadne úmrtie.

Obrázok 7: Nežiaduce udalosti zistené v štúdiu SALIVA počas dvojito-zaslepanej fázy

Number (%) experiencing at least one event	Day 0 to day 28		Day 29 to day 84		Day 0 to day 84	
	320 µg/mL glycopyrronium n = 44	Placebo n = 43	320 µg/mL glycopyrronium n = 44	Placebo n = 43	320 µg/mL glycopyrronium n = 44	Placebo n = 43
Adverse event	27 (61.4)	28 (65.1)	23 (52.3)	11 (25.6)	34 (77.3)	30 (69.8)
Serious adverse event	5 (11.4)	0 (0)	1 (2.3)	1 (2.3)	6 (13.6)	1 (2.3)
Treatment-related adverse event	17 (38.6)	14 (32.6)	12 (27.3)	2 (4.7)	22 (50.0)	15 (34.9)
Treatment-related adverse event leading to treatment discontinuation	4 (9.1)	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	7 (15.9)	2 (4.7)
Serious treatment-related adverse event	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)

[13]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [4]

Vzhľadom na neprítomnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti sa Sialanar odporúča používať krátkodobu a prerušovane. Titrácia dávky sa má uskutočniť po rozhovore s opatrovateľom s cieľom posúdiť účinnosť a nežiaduce účinky, kým sa nedosiahne prijateľná udržiavacia dávka. V prípade známej anticholinergickej nežiaducej reakcie vyskytujúcej sa pri zvýšení dávky sa má dávka znížiť na predchádzajúcu nižšiu dávku a udalosť sa má monitorovať. Ak udalosť neodznie, liečba sa má prerušiť. V prípade zápchy, retencie moču alebo pneumónie sa má liečba zastaviť, pričom treba kontaktovať predpisujúceho lekára. Anticholinergické účinky GP môžu spôsobiť rozmazané videnie, závraty a ďalšie účinky, ktoré môžu narušiť schopnosť pacienta vykonávať náročnejšie úlohy, ako je vedenie vozidla, jazdenie na bicykli a obsluha strojov. Liek podáva deťom rodič/ošetrovateľ pomocou perorálnej striekačky.

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

V hodnotení validity sme vychádzali z hodnotenia EMA [14], CDA (predtým CADTH) [15] a HAS [16].

### Interná validita

K jednotlivým problémom sa vyjadrujeme v bodoch nižšie.

- Všetky štúdie SALIVA, Zeller a Mier boli zaslepené, no z povahy nežiadúcich reakcií a odpovede na liečbu mohli ošetrovatelia predpokladať, či pacienti dostávajú GP. **Poznanie podávanej liečby mohlo viesť ku skresleniu reportovaných výsledkov a nadhodnoteniu prínosov GP.**
- Vzhľadom na chronický priebeh ochorenia prebiehali všetky štúdie krátko, jednoznačné závery o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti teda nemohli byť odvodené. Zo štúdie SALIVA sú komparatívne údaje dostupné len do 12. týždňa. Fáza OLSE štúdie SALIVA prebiehala v nekontrolovanom dizajne, výsledky sú preto zaťažené neistotou.
- Výsledky pri prerušení liečby GP a prípadné opakované podávania GP nie sú dostupné.
- Výsledky pre štúdiu Mier sú dostupné len pre pacientov, ktorí dokončili štúdiu, nie pre všetkých randomizovaných pacientov, čo predstavuje významné riziko skreslenia. Autori štúdie reportujú takmer výhradne výsledky počas užívania GP, bez oddelenia výsledkov za jednotlivé ramená (išlo o cross-over štúdiu), bez jasného reportovania výsledkov pre rameno PLA. Celkovo preto výsledky zo štúdie Mier nepovažujeme za hodnoverné a za vhodné pre odvodenie prínosu GP.
- **Výsledky všetkých štúdií sú založené len na subjektívnom hodnotení sialorey ošetrovateľmi pomocou mTDS a DIS.**
- mTDS je nevalidovaný dotazník, ktorý nemá v literatúre definovanú minimálnu klinicky významnú zmenu (MCID, z angl. minimal clinically important difference). V štúdiu Zeller sa za klinicky významnú zmenu považovalo zlepšenie o  $\geq 3$  body, čo môže byť na stupnici 1 – 9 akceptovateľné ako klinicky významné.
- MCID pre DIS predstavuje zmenu 13,6 bodu [2]. Autori štúdie SALIVA označili zlepšenie na škále DIS o 13,6 až 28 bodov ako „respondér“ a zlepšenie na škále DIS o  $\geq 28$  bodov ako „dobrý respondér“. Podľa publikácie ku škále DIS zlepšenie DIS o 13,6 – 28 bodov zodpovedá malému zlepšeniu, zlepšenie DIS  $\geq 28$  bodov zodpovedá dobrej redukcii slinenia, zlepšenie DIS  $\geq 38$  bodov zodpovedá veľmi dobrej až úplnej redukcii slinenia [2].



- Z dotazníka DIS zo štúdie SALIVA, ktorý zahŕňa otázky o závažnosti a vplyve na kvalitu života pacientov a opatrovateľov, nie je jasné ani metodicky popísané, ako zmena (pokles) skóre ovplyvňuje samotnú kvalitu života (a nie len úľavu od symptómov ochorenia v dôsledku podávania anticholinergík).
- Nebolo možné posúdiť vplyv na kvalitu života, ktorá sa v štúdiách Zeller a Mier nesledovala; zo štúdie SALIVA nebolo možné kvalitu života spoľahlivo vyhodnotiť v dôsledku nízkeho počtu zapojených pacientov do dotazníka DISABKIDS a nejasnej interpretácii dotazníka DIS.

### Externá validita

Vo všetkých štúdiách SALIVA, Zeller a Mier boli zahrnutí pediatrickí pacienti vo veku 3 – 19 rokov s ťažkou sialoreou a neurologickými ochoreniami, väčšina pacientov mala DMO. **Populáciu zahrnutú v štúdiách považujeme za dostatočne reprezentatívnu populáciu podľa žiadanej indikácie na Slovensku.** V štúdii Zeller aj SALIVA väčšina pacientov užívala ďalšiu liečbu v súvislosti s neurologickým ochorením, pre štúdiu Mier údaje nie sú dostupné. V štúdii SALIVA absolvovali všetci pacienti predchádzajúcu oro-motorickú rehabilitáciu a 75 % pacientov v nej pokračovalo na začiatku štúdie, počas štúdie ju ukončilo 25 %, najmä z dôvodu jej nedostatočnej účinnosti a problému adherencie. Nepredpokladáme, že by prídavok nefarmakologickej liečby mal vplyv na celkové výsledky štúdie SALIVA, výsledky považujeme za prenosné na populáciu pacientov na Slovensku. Niektorí pacienti už mali skúsenosť s predchádzajúcou liečbou sialorey, z toho časť aj s liečbou GP (8 % v štúdii Mier; 17 % v štúdii Zeller; predošlá liečba GP nereportovaná v štúdii SALIVA), prínos u pacientov predliečených GP však nebol hodnotený, keďže štúdie takýto ukazovateľ nesledovali/respektíve nebola táto podskupina analyzovaná.

Hoci štúdie Zeller ani Mier neobsahovali konkrétne liek Sialanar, EMA konštatovala, že po úprave odporúčanej dávky lieku Sialanar (aplikované v SPC) môžu byť iné formulácie s GP podávaným orálne považované za dostatočne podobné a výsledky zo štúdií môžu byť aplikované aj na liek Sialanar [14 str. 15].

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

Za základný scenár považujeme model s aplikovanými výsledkami štúdie SALIVA dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1.

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme s neistotou** model predložený DR. Použitý časový horizont 52 týždňov (1 rok) neodráža dobre chronickú povahu sialorey. Použité zdravotné stavy na základe škály DSFS nie sú v súlade s dôkazom vo vykonaných klinických štúdiách (škály DIS, mTDS), čo vytvára problém v aplikovaní klinických výsledkov do takejto štruktúry modelu.

Podľa odporúčania v SPC v schválenej terapeutickej indikácii sa má Sialanar podávať krátkodobu a prerušovane, celkové trvanie liečby má byť čo najkratšie. Pri chronických ochoreniach je možné opakované prerušované podávanie pri zvažovaní prínosov a rizík [4]. Aj v prípade modelovania opakovaného podávania GP by bolo modelovanie prínosu spojené s extrémnou neistotou pre chýbajúci hodnoverný klinický dôkaz.

Model bol predložený v pôvodnom poľskom jazyku, časť textových polí bola DR preložená do slovenčiny pomocou vložených komentárov. Štandardne považujeme za akceptovateľné modely predložené v slovenskom a anglickom jazyku.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Neakceptujeme predložené nastavenie DR o dĺžke liečby.** DR modeluje trvanie liečby 8 týždňov bez opakovania, po tomto období sa naďalej modeluje prínos liečby napriek nulovým nákladom, čo nepovažujeme za akceptovateľné a klinicky preukázané. **Zachovaný prínos GP po prerušení liečby GP preukázaný nebol** a v dôsledku dizajnu štúdií ani preukázaný nemohol byť. Vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti GP **nepredpokladáme pretrvávajúci prínos GP po prerušení podávania.**

V NIHO scenári bola dĺžka liečby nastavená na 12 týždňov podľa štúdie SALIVA. Túto dĺžku považujeme za maximálne možnú pre vyhovieť odporúčaniam SPC. Po 12. týždni sa účinnosť GP modeluje podľa ramena PLA vzhľadom na neprítomnosť dôkazu o zachovanom prínose GP po prerušení liečby. V ramene PLA sa predpokladá rovnaká účinnosť od 12. týždňa do konca časového horizontu modelu. Táto zmena viedla k navýšeniu ICUR oproti základnému scenáru o 341-tisíc. Po aplikovaní zmeny inkrementálny prínos GP oproti PLA predstavuje ■ QALY.

**Akceptujeme s vysokou neistotou predložené nastavenie DR o rozdelení pacientov v stavoch DSFS, ktoré nadhodnocuje prínos GP.** Vzhľadom na to, že v štúdiu SALIVA nebol použitý dotazník DSFS, vykonalo sa mapovanie na škálu DSFS. V prípade štúdie SALIVA a dotazníka DIS je tento postup spojený s veľkou neistotou. Pacienti vstupujú do modelu v stave DSFS 7 – 9, čo zodpovedá závažnému slineniu a populácii pacientov vstupujúcich do štúdie SALIVA (medián DIS 66,5 – 70 bodov). DR predpokladal, že výsledok označený ako „respondér“ (zlepšenie na

škále DIS o 13,6 – 28 bodov) zodpovedá stavu DSFS 4 – 6, čo predstavuje stredne závažné slinenie; výsledok „dobrý respondér“ (zlepšenie na škále DIS o  $\geq 28$  bodov) zodpovedá stavu DSFS 2 – 3, čo by znamenalo žiadne slinenie. Podľa publikácie k stupnici DIS [2] by však až zlepšenie  $\geq 38$  bodov mohlo zodpovedať stavu bez slinenia (diskutované v časti 4.5), teda DSFS 2 – 3. Predpoklad DR preto nadhodnocuje prínos GP. Nebolo zistené, koľko pacientov zo štúdie SALIVA dosiahlo zlepšenie  $\geq 38$  bodov a mohlo by zodpovedať stavu DSFS 2 – 3. Keďže sme model nevedeli vhodne upraviť, nastavenie sme akceptovali s vysokou neistotou.

### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme s neistotou** predložené nastavenie DR. DR v modeli nezohľadnil charakteristiky pacientov zo štúdie SALIVA (vek, váha, zastúpenie žien), ktoré by sme preferovali. Zmenu nastavenia sme nevykonali, keďže nemala relevantný dopad na celkový výsledok.

### 5.1.4 Klinická účinnosť

#### Zdravotné stavy DSFS

**Akceptujeme s vysokou neistotou** rozdelenie pacientov do stavov DSFS, ktoré nezodpovedá predloženému dôkazu a nadhodnocuje prínos GP. Tieto aspekty sme už diskutovali v častiach 5.1.1 a 5.1.2.

#### Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR pôvodne predpokladala, že prínos liečby GP po jej prerušení nevyprchá, čo nie je v súlade s predloženým dôkazom a predpokladom o krátkodobom účinku GP (len počas podávania GP). Tento aspekt bol už diskutovaný v časti o dĺžke liečby 5.1.2.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. Hodnoty sme zmenili podľa preferovaných hodnôt v konaní NICE TA605 [18], diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty utilít nemohli byť odvodené z akceptovaných klinických dôkazov, keďže kvalita života sa v štúdiách nesledovala alebo dáta neboli dostatočné.
- Použitie hodnoty utilít v základnom scenári majú pochádzať z hodnotení NICE TA605/NICE NG62, DR používa hodnoty odvodené z NG62 [17], ktoré boli upravené pre škálu DSFS a potreby modelu.
- V hodnotení NICE TA605 NICE-ERG aj komisia však preferovali hodnoty EQ-5D-3L na základe štúdie SIAXI, hoci upozornili na prítomnú neistotu a tiež možné podhodnotenie skutočného prínosu GP pri použití utilít zo štúdie SIAXI [18]. V štúdiu SIAXI boli dospelí pacienti s neurologickými ochoreniami a závažnou sialoreou liečení inkobotulotoxínom A.
- Hodnoty utilít z NG62 sú hypotetické hodnoty pre pediatrickú populáciu s DMO, ktoré predpokladajú arbitrárne fixný dekrement 0,025 pre každý stupeň slinenia (na škále mTDS 1 – 9). Zmena medzi najlepším a najhorším stavom pri upravených hodnotách NG62 v základnom scenári DR predstavuje ■■■.
- ERG v konaní TA605 upozornila, že hodnoty z NG62 nie sú založené na klinických dôkazoch. Rozdiel medzi stavmi môže byť skreslený pridruženým neurologickým ochorením. Pokles závažnosti slinenia nemusí zvýšiť utilitu tak, aby zodpovedala hodnote pacienta s menej závažným pridruženým neurologickým ochorením, keďže toto ochorenie bude stále prítomné bez ohľadu na sialoreu [19 str. 202, 239 – 240].
- V NICE TA605 ERG nesúhlasila s tým, že dotazník EQ-5D nedokáže zachytiť zmenu pri chronickom slinení [19 str. 202]. NICE akceptuje pri odvodení utilít aj iné postupy, pokiaľ je použitie EQ-5D nevhodné, čo však podľa ERG nie je v prípade sialorey opodstatnené. Malý prínos zachytený EQ-5D v prípade zlepšenia príznakov sialorey pri pridruženom neurologickom ochorení môže byť adekvátny. Nepredpokladá sa, že závažná sialorea má podobný vplyv na kvalitu života ako pridružené neurologické ochorenie, ktoré ju spôsobilo [19 str. 251].
- **V NIHO scenári sme nastavili hodnoty na základe štúdie SIAXI podľa rozhodnutia NICE z TA605** (0,5774 pre DSFS 7 – 9; 0,5983 pre DSFS 4 – 6; 0,6227 pre DSFS 2 – 3). Štúdia SIAXI nezahŕňala hodnotenú populáciu a intervenciu, ale hodnoty považujeme za prenosné a bližšie skutočnému klinickému prínosu zlepšenia sialorey s pridruženým neurologickým ochorením.
- **Neistota pri použití hodnôt podľa SIAXI** je najmä kvôli nízkej externej validite štúdie SIAXI. V štúdiu SIAXI boli dospelí pacienti (priemerný vek 65,2 roka) s Parkinsonovou chorobou, parkinsonizmom, mozgovou

príhodou alebo traumatickým poranením mozgu a závažnou sialoreou (priemerné DSFS skóre 6,9) liečení inkobotulotoxínom A. Skutočný prínos v kvalite života v hodnotenej populácii pacientov nie je známy (vzhľadom na absenciu dát o kvalite života zo štúdií). Hodnoty podľa SIAXI pravdepodobne tiež nezohľadňujú prínos pre opatrovateľov, ktorý môže byť pri pediatrickej populácii dôležitý.

- Zmena nastavenia spôsobí zvýšenie ICUR o 160-tisíc oproti základnému scenáru. Po aplikovaní zmeny inkrementálny prínos GP oproti PLA predstavuje ■ QALY.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme s neistotou** predložené nastavenie DR. DR v modeli nezohľadnil bezpečnostný profil podľa štúdie SALIVA, ktorý by sme preferovali. Zmenu nastavenia sme nevykonali, keďže nemala relevantný dopad na celkový výsledok. Disutility pre nežiaduce udalosti sa v modeli neaplikujú, podľa DR sú riešené v klinickej praxi zmenou dávky GP.

### 5.1.7 Náklady

#### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. Aj po úprave počtu týždňov liečby na 12 generoval model náklady pre pacientov v stave DSFS 7 – 9 až do 24. týždňa. Ďalšie náklady boli pôvodne tiež zohľadnené počas celého časového horizontu alebo zotrvania časti pacientov na liečbe. V dôsledku úpravy modelovaného obdobia na 12 týždňov sme model upravili tak, aby žiadne náklady po 12. týždni neboli započítané. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR oproti základnému scenáru o 9,4-tisíc.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezahrnutie jednotkových nákladov v NIHO nastavení od 12. týždňa bolo diskutované vyššie.

#### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Náklady na následnú liečbu sa nemodelujú.

#### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Akceptujeme s neistotou** predložené nastavenie DR. DR v modeli nezohľadnil zahrnutie odpadu, čo nepovažujeme za optimálne. Zahrnutie odpadu by spôsobilo navýšenie nákladov za Sialanar. Zmenu nastavenia sme z časových dôvodov nevykonali.

#### Ostatné náklady

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Nezahrnutie ostatných nákladov v NIHO nastavení od 12. týždňa bolo diskutované vyššie.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model s aplikovanými výsledkami štúdie SALIVA dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 1

Výsledky	Intervencia GP	Komparátor PLA
Roky života (nediskontované)	-	-
<b>QALY</b>		
Stav DSFS 2 – 3	■	■
Stav DSFS 4 – 6	■	■
Stav DSFS 7 – 9 a stav bez liečby	■	■
<b>spolu</b>	<b>0,43</b>	<b>0,36</b>
<b>Náklady (€)</b>		
Na lieky	2 665 €	0 €
Na predpísanie lieku	1 €	0 €
Náklady na AE	44 €	0 €
<b>spolu</b>	<b>2 711 €</b>	<b>0 €</b>
<b>GP vs. PLA</b>		
Inkrementálne QALY	-	0,07
Inkrementálne náklady (€)	-	2 711 €
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>39 208</b>
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>9</sup> očakávaná pre rok 2025	-	45 301

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

## 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, intervencia GP dosahuje ICUR voči PLA na úrovni 965,8-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo-efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s PLA je 45,3-tisíc €/QALY).

**Aby liek Sialanar bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne a zároveň aj voči požadovanej úhrade vo výške 405,00 €.**

Tabuľka 4: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Intervencia GP	Komparátor PLA
Roky života (nediskontované)	-	-
<b>QALY</b>		
Stav DSFS 2 – 3	■	■
Stav DSFS 4 – 6	■	■
Stav DSFS 7 – 9 a stav bez liečby	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Náklady (€)</b>		
Na lieky	■	0 €
Na predpísanie lieku	■	0 €
Náklady na AE	■	0 €
<b>spolu</b>	■	<b>0 €</b>
<b>GP vs. PLA</b>		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>965 751,83 €</b>
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>12</sup> očakávaná pre rok 2025	-	45 301

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

<sup>9</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Samotné výsledky klinickej štúdie SALIVA sú založené len na subjektívnom hodnotení ošetrovateľmi a je možné porušenie zaslepeného dizajnu a tým aj nadhodnotenie prínosu GP.
- Použitie zdravotné stavy na základe škály DSFS nie sú v súlade s dôkazom vo vykonaných klinických štúdiách (škály DIS, mTDS), čo vytvára problém v aplikovaní klinických výsledkov do takejto štruktúry modelu. S veľkou neistotou sme akceptovali mapovanie škály DIS na škálu DSFS použité DR, hoci je zrejmé, že sa tým nadhodnocuje prínos GP.
- V modeli nie sú zahrnuté náklady na odpad, čo je spojené s neistotou. Aplikovaním týchto nákladov by dochádzalo k zvýšeniu nákladov na Sialanar a tým aj zvýšeniu ICUR.
- V modeli dodanom po výzve DR neaplikoval všetky aspekty zo štúdie SALIVA (charakteristiky pacientov, zotrvanie na liečbe, výskyt AE a pod.). Tieto vstupy sú prebraté z viacerých zdrojov, čo je zdrojom ďalšej neistoty.
- Samotný model neodráža dobre chronickú povahu sialorey v dôsledku krátkeho časového horizontu. NIHO scenár nezahŕňa možnosť opakovaného podania GP po prerušení, čo môže viesť ku konzervatívnejším výsledkom. Aj v prípade modelovania opakovaného podávania GP by však bolo modelovanie prínosu spojené s extrémnou neistotou pre chýbajúci hodnoverný klinický dôkaz.
- NIHO preferovaný prístup (zmena utilít podľa štúdie SIAXI) vedie k zvýšeniu ICUR a zníženiu inkrementálnych prínosov, čo predstavuje konzervatívnejší prístup ako v základnom scenári. Neistota pri použití týchto hodnôt vyplýva najmä z nízkej externej validity štúdie SIAXI. Skutočný prínos v kvalite života v hodnotenej populácii pacientov nie je známy. Hodnoty tiež nezohľadňujú prínos pre opatrovateľov, ktorý môže byť pri pediatrickej populácii dôležitý.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Neakceptujeme** odhad počtu pacientov so závažnou sialoreou podľa DR. DR pri výpočte vychádzal iba z populácie pacientov s DMO, pričom predpokladal, že [REDACTED]. Tento predpoklad považujeme za podhodnotený. Počet pacientov sme odhadli nasledovne:

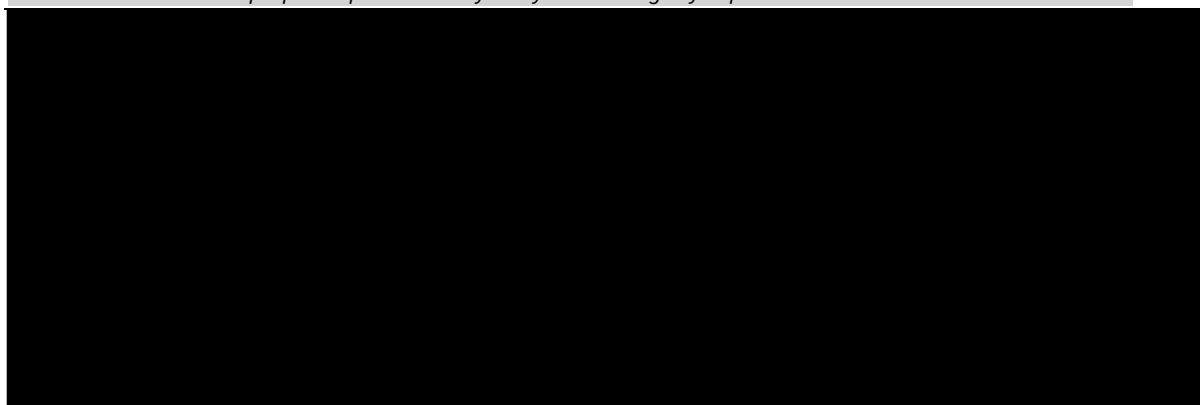
- Pri výpočte pacientov sme vychádzali z DR dodaného prieskumu medzi slovenskými odborníkmi (n = 8) z roku 2023 Vybrané aspekty manažmentu sialorey u pacientov s neurologickými poruchami na Slovensku [1]. Diagnózy, v ktorých má byť prítomná sialorea s odhadovaným zastúpením sú uvedené nižšie (Obrázok 8).
- Do výpočtu sme zahrnuli diagnózy DMO (G80.0 – G80.9) a duševná zaostalosť (F70.0 –F79.9), pri ktorých bol počet pacientov na Slovensku zistiteľný z výkazu NCZI Činnosť všeobecných ambulancií pre deti a dorast v Slovenskej republike 2022 [20].
- Pre odhad počtu v súčasnosti vhodných pacientov na liečbu (PSVL) ku koncu roka 2025 sme aplikovali medziročný pokles na úrovni 3,5 % pre DMO a 3,7 % pre duševnú zaostalosť na základe priemerného ročného poklesu za obdobie 2018 – 2022.
- Údaje o novodiagnostikovaných pacientoch neboli dohľadné, pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) sme nezohľadnili, čo prináša neistotu, že **skutočný dopad bude vyšší**.
- Akceptujeme penetráciu navrhovanú DR, ktorá vychádza z prieskumu medzi slovenskými odborníkmi. Pomalšia penetrácia bola odôvodnená polymorbiditou pacientov a opatrnosťou lekárov, ktorí s liečbou doposiaľ nemajú skúsenosti.
- Odhad počtu pacientov podľa NIHO uvádza tabuľka (Tabuľka 6). Tento odhad môže byť pre nedostupnosť robustných dát o iných diagnózach stále podhodnotený.

V Modeli BIA sú použité vstupné charakteristiky pacientov podľa štúdie Zeller, čo je spojené s neistotou. Nepredpokladá sa ukončenie liečby a predpokladá sa maximálna tolerovateľná dávka podľa SPC, čo považujeme za konzervatívne.

**Neakceptujeme** dĺžku trvania liečby [REDACTED] za rok. V súlade s farmako-ekonomickým modelom sme dĺžku liečby nastavili na 12 týždňov, tento predpoklad môže byť optimistický.

Predpokladáme zaradenie Sialanar do ZKL najskôr od 04/2025.

*Obrázok 8: Odhadovaná proporcia pacientov s vybranými neurologickými poruchami a zároveň závažnou sialoreou*



Zdroj: [1]

Tabuľka 6: Odvodenie cieľovej populácie PSVL podľa NIHO

<b>Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL)</b>	<b>%</b>	<b>Počet</b>	<b>Zdroj</b>
Sledované osoby k 31.12.2022 vo veku 0 – 18 rokov s diagnózou DMO (G80.0 – G80.9)	-	3 246	[20]
Odhad na konci roka 2025 s aplikovaním poklesu prevalencie	3,5 % ročne	2 920	[20]
Z toho so závažnou sialoreou			[1]
Sledované osoby k 31.12.2022 vo veku 0 – 18 rokov s diagnózou duševná zaostalosť (F70.0 – F79.9)	-	7 155	[20]
Odhad na konci roka 2025 s aplikovaním poklesu prevalencie	3,7 % ročne	6 394	[20]
Z toho so závažnou sialoreou			[1]
<b>Cieľová populácia z ramena PSVL</b>			



## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu GP v danom období	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na Sialanar pri požadovanej úhrade (405 € za balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
Náklady na Sialanar pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
<b>Čistý dopad</b> lieku Sialanar pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> lieku Sialanar pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 8: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na Sialanar pri požadovanej úhrade (405 € za balenie)	■	■	■
Náklady na Sialanar pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €
<b>Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali štatisticky signifikantný a klinicky relevantný prínos GP voči PLA, klinické dôkazy sú však zaťažené neistotou, že prínos GP môže byť v dôsledku subjektívneho hodnotenia a poznania podávanej liečby nadhodnotený. Liečba GP môže mať prínos pre opatrovateľov pacientov. Liečba GP je spojená s očakávanými anticholinergickými účinkami, ktoré môžu byť čiastočne zmiernené úpravou dávkovania. Prínos v kvalite života pacientov nebol preukázaný, klinické dôkazy neboli presvedčivé. Podľa vyjadrení EMA je otáznne, nakoľko je kvalita života zlepšená aj za prítomnosti AEs spojených s liečbou. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### **Profesionálne hodnoty (F0007)**

Predpokladáme, že klinickí odborníci by ocenili kategorizáciu GP, hoci očakávame, že môžu byť v indikovaní GP zdržanliví aj z dôvodu polymorbidity pacientov, užívaniu iných liečob pacientami či nesúhlasu opatrovateľov s ďalšou prídavnou liečbou.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

Hradenie GP ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

Predpokladáme, že pacienti sú pravidelné sledovaní u špecialistov, nepredpokladáme preto pri kategorizácii GP dodatočnú záťaž na zdravotníckych pracovníkov. Farmakologická liečba by sa mala zväziť až keď je behaviorálna terapia neúčinná alebo nedostatočná.

### **Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môžu GP predpísať špecialisti v odbore neurológia.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Do hodnotenia sme nedostali vstup od zástupcov pacientov, ich očakávania preto neboli zhodnotené.

### **Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktorí nemajú prístup k dostupnej liečbe.

### **Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

Zlepšenie slinenia môže zlepšiť každodenný život pacientov a opatrovateľov, podávanie GP je však spojené aj s inými známymi antichínergickými účinkami. Čiastočne sa dajú nežiadúce účinky zmierniť úpravou dávkovania.

### **Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

K lieku Sialanar je dostupná Karta pre opatrovateľov s informáciami ako zvládnuť časté vedľajšie účinky [21].

### **Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Vzhľadom na neprítomnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti sa Sialanar odporúča používať krátkodobu a prerušovane. Viaceré liečivá sú súbežne s GP kontraindikované alebo sa odporúča súbežné podávanie zväziť.

## **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

**Autori**

Mgr. Nina Královič, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: NK je prvou autorkou hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Královič N., Juračka M.: Liečivo glykopyrónium (Sialanar) na liečbu detských pacientov od 3 rokov so závažnou sialoreou a chronickými neurologickými poruchami. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL95; 2024; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

## 8. Zdroje

- 1 DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Sialanar a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 29643 – typ A1N – Sialanar (glykopyrónium). Dostupné 4.9.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29643>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- 2 Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(2):e23-e28. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x
- 3 UpToDate. Barkoudah E, Aravamuthan, B, Phil. D.: Cerebral palsy: Overview of management and prognosis. Published 2024. Dostupné 4.9.2024 z: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis#H1348057370>
- 4 EMA. Sialanar: EPAR – Product Information. Dostupné 4.9.2024 z: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240522162778/anx\\_162778\\_sk.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240522162778/anx_162778_sk.pdf)
- 5 EMA. Sialanar: Authorisation details. Dostupné 5.9.2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sialanar#product-info>
- 6 NCZI. Účet poistenca – Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR za rok 2023. Dostupné 5.9.2024 z: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Ucet\\_poistenca/ucet\\_poistenca\\_lieky\\_2023\\_ATC\\_MKCH3.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH3.xlsx)
- 7 EMA. Seebri Breezhaler: EPAR – Product Information. Dostupné 5.9.2024 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/seebri-breezhaler-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/seebri-breezhaler-epar-product-information_sk.pdf)
- 8 Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, 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. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:15-23. doi:10.2147/TCRM.S26893
- 9 Zeller RS, Davidson J, Lee HM, Cavanaugh PF. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:25-32. doi:10.2147/TCRM.S27362
- 10 Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(12):1214-1218. doi:10.1001/archpedi.154.12.1214
- 11 Parr JR, Todhunter E, Pennington L, et al. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrrolate liquid on drooling in children with neurodisability. *Arch Dis Child.* 2018;103(4):371-376. doi:10.1136/archdischild-2017-313763
- 12 Zanon D, Tumminelli C, Galimberti AMC, et al. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):222. Published 2021 Nov 6. doi:10.1186/s13052-021-01173-7
- 13 SALIVA: Fayoux P, Dinomais M, Shaw H, et al. Glycopyrrolate 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66(7):910-918. doi:10.1111/dmcn.15841. Predložené DR vrátane neverejných príloh.
- 14 EMA. Sialanar: Assessment report. Dostupné 5.9.2024 z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 15 CDA. Clinical Review Report: Glycopyrrolate oral solution (Cuvposa). CADTH, July 2020. Dostupné 9.9.2024 z: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0613-cuvposa-clinical-review-report.pdf>
- 16 HAS. SIALANAR (bromure de glycopyrrolate) - Sialorrhée sévère. Avis sur les Médicaments. Dostupné 29.11.2025 z: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3499775/fr/sialanar-bromure-de-glycopyrrolate-sialorrhée-sevère#ancreDocAss](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3499775/fr/sialanar-bromure-de-glycopyrrolate-sialorrhée-sevère#ancreDocAss)

17 NICE. Guideline NG62. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. Appendix G: Health Economics. 26 January 2017. Dostupné 16.12.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng62/evidence/appendix-g-health-economics-pdf-4357166224>

18 NICE. TA605. Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea. Technology appraisal guidance Published: 9 October 2019. Dostupné 2.12.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta605/resources/xeomin-botulinum-neurotoxin-type-a-for-treating-chronic-sialorrhoea-pdf-82608898003909>

19 NICE. TA605. Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea. Committee Papers. Dostupné 16.12.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta605/evidence/committee-papers-pdf-6953852557>

20 NCZI. Činnosť všeobecných ambulancií pre deti a dorast v Slovenskej republike 2022. Dostupné 2.12.2024 z: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Vseobecna\\_starostlivost\\_deti\\_dorast/Cinnost\\_vseobecnych\\_ambulancii\\_pre\\_deti\\_a\\_dorast\\_v\\_SR\\_2022.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Vseobecna_starostlivost_deti_dorast/Cinnost_vseobecnych_ambulancii_pre_deti_a_dorast_v_SR_2022.xlsx)

21 Proveca. Sialanar perorálny roztok, Karta pre opatrovateľov. Verzia: 001. Schválené ŠÚKL 08/2023. Dostupné 3.12.2024 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=805432&dok\\_sec=19cbff1c6ae32b6e1e49ce2ba6f237f1](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=805432&dok_sec=19cbff1c6ae32b6e1e49ce2ba6f237f1)

## 9. Apendix

### 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Sialanar v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výzvy a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

*Výzva na opravu č. 1*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 25.09.2024	Dátum odpovede: 24.10.2024	
Dodať najnovšie výsledky klinickej štúdie SALIVA, ktorá porovnáva klinickú účinnosť a bezpečnosť lieku Sialanar 320 mikrogramov/ml oproti placebo. Výsledky je zároveň potrebné aplikovať vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR poskytol požadované výsledky vrátane neverejných dát. Výsledky účinnosti boli aplikované vo FEM. DR nevykonal ďalšie zmeny, keďže podľa neho neboli NIHO vyžadované.	Odpoveď akceptujeme. Neaplikovania všetkých aspektov zo štúdie SALIVA (vstupné charakteristiky pacientov, výsledky bezpečnosti a pod.) do FEM vytvára neistotu, ale nebránilo v realizácii hodnotenia.